UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE „GR.T. POPA”
IAŞI
DISCIPLINA DE ONCOLOGIE

EDUARD BILD LUCIAN MIRON

ONCOLOGIE GENERALĂ

CURS PENTRU STUDENŢI

2001

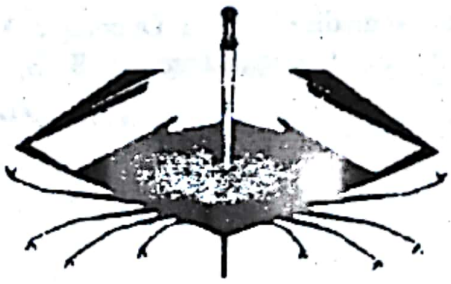
Scanned with OKEN Scanner

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE „GR.T. POPA"
IAŞI
DISCIPLINA DE ONCOLOGIE

EDUARD BILD LUCIAN MIRON

ONCOLOGIE GENERALĂ

CURS PENTRU STUDENŢI



2001

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Colaboratori:

Ciornea Ligia Teodora – asistent universitar la Disciplina de Oncologie Medicală, Facultatea de Medicină Generală, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi, medic rezident Oncologie Medicală

Munteanu Anca – preparator universitar la Disciplina de Radioterapie, Facultatea de Bioinginerie Medicală, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi, medic specialist Radioterapie

Muşat Elena – medic specialist Radioterapie, Clinica Oncologie Generală şi Radioterapie, Spitalul Clinic de Urgenţe „Sf. Spiridon" Iaşi

Vasiliu Liviu – medic rezident Oncologie Medicală, Clinica Oncologie Generală şi Radioterapie, Spitalul Clinic de Urgenţe „Sf. Spiridon" Iaşi

Ghiorghiu Şerban – medic rezident Oncologie Medicală, Clinica Oncologie Generală şi Radioterapie, Spitalul Clinic de Urgenţe „Sf. Spiridon" Iaşi

CUPRINS

Capitol 1. Cancerul. Definiţii.Fenotipul malign. 1

Capitol 2. Epidemiologia cancerelor umane. 6

Capitol 3. Etiologia cancerelor. 14

Capitol 4. Elemente de carcinogeneză. 23

Capitol 5. Genele implicate în producerea cancerelor şi factorii de creştere tumorală. 47

Capitol 6. Invazia locală şi metastazarea. 62

Capitol 7. Nomenclatura şi clasificarea tumorilor maligne. 79

Capitol 8. Principiile diagnosticului în cancer, foaia de observaţie în oncologie 88

Capitol 9. Sindroamele paraneoplazice. 104

Capitol 10. Markerii tumorali. 124

Capitol 11. Depistarea precoce şi screening în cancer. 136

Capitol 12. Principiile stadializării în cancer. 150

Capitol 13. Factorii prognostici în cancer. 159

Capitol 14. Decizia terapeutică în cancer. 169

Capitol 15. Principiile tratamentului chirurgical oncologic. 179

Capitol 16. Principiile şi locul radioterapiei în tratamentul cancerelor. 190

Capitol 17. Principiile chimioterapiei antineoplazice. 223

Capitol 18. Hormonoterapia cancerelor. 253

Capitol 19. Terapiile biologice în cancer. 259

Scanned with OKEN Scanner

Introducere

Cancerul rămâne o problemă importantă de sănătate, reprezentând a doua cauză mondială de mortalitate, cu incidența în continuă creştere.

Practica clinică a oncologiei este o disciplină rapid evolutivă. Modificările în înțelegerea biologiei moleculare, geneticii, fiziopatologiei, diagnosticului şi tratamentului împreună cu terapiile revoluționare ale cancerului şi a noilor indicații ale acestora constituie cadrul propice pentru educația continuă.

Din aceste motive, studentul la medicină, viitorul medic practician sau cercetător, solicită noțiuni clare şi mai practice despre bolile maligne.

Dezvoltarea oncologiei, deşi remarcabilă, s-a impus relativ tardiv în învățământul medical universitar. Astăzi, *Oncologia* şi-a dobândit dreptul de legitimitate printre alte discipline universitare şi la Universitatea de Medicină din Iaşi.

Alături de cursurile universitare publicate la Universitățile de Medicină din: Cluj, Craiova, Tg. Mureş, Oradea şi Universitatea de Medicină din Iaşi vine să-şi aducă contribuția la învățământul oncologic național. În acest sens, cursul „*Oncologie generală*" se doreşte mai mult o introducere în principiile generale ale biologiei, diagnosticului şi tratamentului cancerului, o incitare la consultarea numeroaselor surse de informare despre subiectele oncologice de mare interes pe care practica medicală şi pacienții le solicită în prezent.

Acest curs nu este exceptat de la critici justificate. Totuşi, sperăm că această lucrare va reprezenta un instrument pedagogic util şi va oferi studentului şi medicului un ajutor eficace pentru o mai bună cunoaştere a oncologiei ca ştiință a cancerelor.

Dorim ca lucrarea de față, prima de acest gen la U.M.F. „Gr.T.Popa" Iaşi, să constituie un început de drum al învățământului oncologic ieşean la care cu modestie sperăm să ne aducem contribuția şi în continuare.

Iaşi, mai 2001 *Autorii*

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 1

CANCERUL. DEFINIŢIL FENOTIPUL MALIGN

Definiţie

Cancerul reprezintă o familie complexă de boli (între 150 şi 200), iar carcinogeneza este definită ca un proces multistadial de transformare a unei celule normale într-o celulă malignă.

Pentru clinician, cuvântul cancer sugerează evoluţia unei tumori ce invadează local şi disemineză la distanţă (metastazare). Pentru anatomopatolog, cuvântul cancer evocă un ţesut de neoformaţie ce infiltrează structurile normale din care ia naştere. Pentru biolog, cancerul semnifică o proliferare celulară necontrolată.

Pe parcursul timpului au fost formulate mai multe definiţii ale cancerului. Una dintre cele mai populare a fost aceea a lui Willis (1951) ce definea neoplazia ca *„o masă anormală de ţesut a cărei creştere se produce în exces faţă de normal, este necontrolată şi neconcordantă cu cea a ţesuturilor normale şi continuă în acelaşi mod progresiv după încetarea stimulului care a determinat-o”.*

Ca entitate patologică cancerul este definit prin proprietăţile sale esenţiale:

- proliferarea necontrolată;
- invazia structurilor adiacente;
- capacitatea de colonizare în organe şi ţesuturi la distanţă.

Ulterior, acestor trăsături li s-au adăugat altele precum: monoclonalitatea, instabilitatea genică, absenţa diferenţierii, evoluţia spontană rapidă şi progresia.

Astăzi, cancerul este privit ca o boală rezultată prin dereglarea sistemelor de control ale celulei care acţionează la nivelul transducţiei, reglării proliferării şi a diferenţierii. Cancerul este definit ca o boală a diferenţierii celulare, celulele neoplazice putând fi considerate imature funcţional, scăpate mecanismelor de control normale ale organismului. Cancerul poate fi definit şi ca o boală a creşterii, determinată de acumularea modificărilor genetice somatice, ce interferă procesul normal de control al creşterii celulare.

Fiecare tumoră prezintă istoria sa naturală (numită şi progresie biologică), ce depinde de sediul anatomic al tumorii primare, căile anatomice de răspândire, de viteza cu care celulele canceroase disemineză în organism, de mecanismele de apărare ale gazdei şi de alţi factori coexistenţi.

Istoric

Cancerul nu este o boală modernă, cu certitudine există de mii de ani, deşi astăzi este mult mai frecvent decât în trecut.

Egiptenii cunoşteau boala pe care o descriau în papirusuri (papirusul Edwin Smith) în timp ce la mumiile egiptene au fost diagnosticate neoplazii precum cancerele ovariene şi carcinomul nazofaringian.

În Mesopotamia antică în codul lui Hammurabi se specifica: „dacă un doctor a tratat o rană gravă cu un instrument de bronz şi acesta a murit să i se taie mâinile...un doctor dă dovadă de înţelepciune dacă lasă cancerul în pace”.

Cuvântul cancer derivă din grecescul karkinos (rac, crab) menţionat în scrierile lui Hipocrate din Kos (460-375 î.e.n.), ca şi din latinescul cancrum preluat de către Galen din lucrările lui Hipocrate. Galen din Pergam (129-199 e.n.) împărţea tumorile în forme

Scanned with OKEN Scanner

ulcerate (karkinos) şi forme solide (karkinomas).

După căderea Imperiului Roman concepţiile lui Hipocrate şi Galen sunt preluate de şcolile bizantine, persane şi arabe. Aetius din Amideea (medicul lui Iustinian) lasă o descriere excelentă a carcinomului uterin, considerat incurabil. Rufus din Efes descrie cancerele de piele şi melanoamele. Arhigenes descrie diferitele cancere, inclusiv cel mamar; Ibn Sina, medic evreu cunoscut sub numele de Avicenna (980-1037 e.n.) scrie o enciclopedie numită „Canonul" ce sumează toate cunoştinţele medicale ale timpului, inclusiv cele oncologice.

Aspecte de anatomie patologică ale cancerelor, între care cele esofagiene, gastrice, rectale şi pancreatice sunt descrise de Morgagni, ilustru reprezentant al Şcolii Italiene de la Padova sec. XIV.

Descoperirea microscopului a contribuit decisiv la stabilirea bazelor histologice de către Marcello Malpighi (1628-1694) deschizând o perioadă nouă în cercetarea cancerului.

Primul studiu sistematic despre cancer a fost făcut de către Peyriche şi publicat la Academia din Lyon sub titlul „Qu'est-ce que c'est le cancer ?" Cancerul ca boală degenerativă este descris şi în lucrarea „Recherches sur la nature et guerison des cancers" a francezului Claude Gendron (1663-1750).

Procesul metastazării este abordat de o pleiadă de medici din secolul XIX precum J. Muller, Th. Schwann şi Henle. În 1881, Billroth efectuează cu succes prima gastrectomie pentru un cancer de stomac, iar în 1884 Godle extirpa o tumoră cerebrală.

William Marsden fondează în 1851 la Londra primul „Spital de cancer" (Hospice) cu două obiective: îngrijirea bolnavilor de cancer şi cercetarea cancerului.

Secolul XIX se încheie cu descoperirile lui Röntgen şi ale soţilor Curie ce au condus la naşterea radiodiagnosticului şi a radioterapiei şi cu cercetările lui Beatson ce efectuează prima ovarectomie ca metodă de hormonoterapie în cancerul mamar (1895).

Concepţiile moderne asupra histogenezei cancerului au fost formulate de R.Virchow. După 1900 sunt puse bazele reţelei sanitare oncologice şi este fundamentat sistemul oncologic modern. Conceptul radicalităţii intervenţiilor chirurgicale a lui W. Halstedt domină chirurgia în prima jumătate a secolului XX, radioterapia se dezvoltă după 1920, iar chimioterapia ia naştere după 1945.

Caracteristicile bolii maligne. Fenotipul malign

Tumorile maligne posedă mai multe caracteristici care le diferenţiază de cele benigne (tabel 1.1). Majoritatea cancerelor umane derivă din epitelii. Tumorile maligne pot să se asemene cu tumorile benigne, cel puţin în fazele iniţiale ale creşterii şi dezvoltării. Celulele maligne se pot dezvolta din orice ţesut al corpului care conţine celule capabile de diviziune. Ele cresc fie mai repede, fie mai lent dar cu o rată de creştere ce depăşeşte pe aceea a ţesuturilor înconjurătoare. Termenul de neoplazie (în latină neo = nou şi plaseo = a forma) este utilizat adesea ca sinonim cu acela de tumoră malignă (tumor = tumefacţie, umflătură) ce indică creşterea tumorii.

Celulele maligne invadează şi distrug ţesuturile normale din jur. Tumorile benigne cresc prin expansiune şi sunt obişnuit încapsulate, fără infiltrarea ţesuturilor vecine, pe care însă le pot comprima, prin efectul de masă, cu consecinţe negative asupra funcţiei acestora.

Tumorile maligne metastazează prin vasele de sânge, limfatice sau pe calea seroaselor în marile cavităţi. Tumorile benigne rămân localizate şi nu metastazează.

Scanned with OKEN Scanner

TUMORI BENIGNE	TUMORI MALIGNE
Diferenţiate histologic	Nediferenţiate (anaplazice)
Mitoze rare	Mitoze frecvente
Creştere lentă	Creştere rapidă
Circumscrise şi încapsulate	Infiltrative şi neîncapsulate
Neinvazive şi compresive	Invazive şi distructive
Nemetastazante	Metastazante

Tabelul 1.1. *Diferenţe între tumorile benigne şi cele maligne*

Celulele maligne tind să fie „anaplazice" sau mai puţin diferenţiate decât celulele normale din ţesuturile de origine. Este posibil ca celulele anaplazice să provină dintr-un progenitor tisular pluripotent (celulă stem) care a fost blocat într-o etapă precoce de diferenţiere. Tumorile benigne sunt de obicei asemănătoare cu ţesuturile în care iau naştere.

Tumorile maligne au de regulă o rată de creştere mai rapidă decât cele benigne. Odată ce ajung într-un stadiu detectabil clinic, celulele maligne prezintă o rată rapidă de creştere, cu invazia ţesuturilor înconjurătoare într-un interval de săptămâni sau luni, spre deosebire de cele benigne care cresc în general lent, în decurs de mai mulţi ani.

Tumorile maligne continuă să crească chiar şi în condiţiile spolierii nutritive a gazdei, ducând în cele din urmă la deces. Ele comprimă şi invadează ţesuturile vecine, metastazează în organele vitale (creier, măduvă, pulmon, ficat) determinând compromiterea funcţiilor vitale ale gazdei. Efectele cele mai frecvente sunt: caşexia, hemoragia şi infecţiile.

Confirmarea diagnosticului de tumoră malignă se obţine pe baza examenului anatomopatologic macro- şi microscopic, completat dacă e cazul de investigaţii de imunohistochimie sau microscopie electronică.

Originea clonală

Studiile cu markeri genetici (prezenţa anomaliilor cromozomiale) au demonstrat că marea majoritate a cancerelor provin dintr-o singură celulă, deci au origine clonală.

Dovezile naturii monoclonale ale cancerelor sunt:

- analiza expresiei genelor localizate pe cromozomul X (gena G6PD);
- analiza cariotipică (prezenţa anomaliilor cromozomiale specifice: deleţii, translocaţii);
- rearanjarea genelor imunoglobulinelor;
- rearanjarea genelor pentru receptorul celulei T;
- mutaţiile oncogenelor specifice;
- mutaţiile genelor supresoare tumorale.

Evoluţia multistadială

Fiecare cancer, la fiecare pacient, exprimă o succesiune cronologică de evenimente celulare ce conduc la naşterea tumorii maligne. Cascada de evenimente ce transformă o celulă normală, de obicei o celulă clonogenă (celulă stem), într-un cancer este descrisă prin termenul de carcinogeneză. Acest proces multistadial, determinat de apariţia de leziuni genetice şi epigenetice, conduce la modificări ireversibile ale celulelor gazdei, cu dobândirea în final a unui fenotip malign. Sumarea temporală a acestor procese este numită istorie naturală a cancerelor sau progresie biologică a cancerului.

Scanned with OKEN Scanner

Cel puţin şase stadii au fost descrise până în prezent, ilustrând cronologia serveniială a carcinogenezei: iniţierea, creşterea, promoţia, conversia, propagarea şi progresia (ce include fenomenele de invazie şi metastazare). Aceşti termeni descriu concepte operaţionale pentru evenimente moleculare mai mult sau mai puţin cunoscute. În prezent, cele mai bine cunoscute informaţii privesc iniţierea, promoţia şi progresia, ce au fost identificate în carcinogeneza chimică. Din punct de vedere clinic, cancerele prezintă două faze: prima, numită faza preclinică (perioadă de latenţă sau timp de inducţie tumoral) şi perioada clinică (simptomatică).

Perioada de latenţă are o durată variabilă: de la foarte scurtă, de câteva luni după iniţiere, (de exemplu în limfomul Burkitt), la câţiva ani (ex. cancere de plămân, colon, vezică urinară). S-a apreciat că perioada preclinică medie pentru cele mai multe cancere este de 15-20 de ani putând atinge chiar 40-50 ani. În timpul perioadei preclinice nu este posibilă evidenţierea unor anomalii moleculare sau celulare. Pacientul nu prezintă semne de boală. Faza preclinică durează circa 75% din durata totală a istoriei naturale a dezvoltării unui cancer. Natura asimptomatică a fazei preclinice permite dezvoltarea unei tumori până la dimensiuni de $1cm^3$, ce conţine circa 1 bilion de celule canceroase, înainte de apariţia simptomelor, ce permit diagnosticul. Sunt necesare circa 30 de dublări ale volumului tumoral, din momentul naşterii primei celule iniţiate, pentru a produce o tumoră detectabilă clinic. Se apreciază că decesul pacientului se corelează cu acumularea unui număr de 10^{12} celule maligne. În timpul fazei preclinice cancerele pot dezvolta micrometastaze în orice organ sau ţesut al gazdei.

Perioada clinică începe odată cu momentul diagnosticului. La acest nivel apar simptomele clinice şi este necesară începerea tratamentului. Perioada clinic-manifestă reprezintă 25% din istoria naturală a unei neoplazii. Dacă cancerul nu este sau nu poate fi tratat curativ în timpul acestei faze, pacientul va deceda prin evoluţia neoplasmului.

Terminologie

În legătură cu cancerele sunt utilizaţi frecvent termenii de: hiperplazie, displazie şi anaplazie (sufixul „-plasio" = formare, iar prefixele „ana-", „dis-" şi „hiper-" atribuie cuvintelor semnificaţia lor unică).

Hiperplazia este o proliferare celulară excesivă indusă de stimuli cunoscuţi şi este un proces controlat care încetează după dispariţia stimulilor declanşatori. Hiperplazia poate fi fiziologică (în cursul sarcinii, alăptării, efortului), compensatorie (plăgi, fracturi osoase, procese reparatorii) şi patologică, dacă excesul celular depăşeşte limitele fiziologice. Creşterea tumorală nu se supune nici uneia din aceste condiţii, iar modificările neoplazice pot surveni într-un ţesut eventual hiperplazic.

Displazia semnifică o perturbare în mărimea, forma şi organizarea celulelor şi ţesuturilor ca urmare a perturbării creşterii şi diferenţierii datorită unor factori iritativi, inflamatori sau hormonali. Displazia este anormală, dar nu semnifică încă malignitatea.

Deoarece hiperplazia şi displazia preced adesea cu luni şi ani dezvoltarea cancerului, recunoaşterea şi tratamentul lor adecvat contribuie la prevenirea neoplasmelor (profilaxie secundară). De exemplu, frotiul citovaginal Papanicolau permite diferenţierea între normal, displazie şi neoplazie, fiind o metodă preţioasă ce permite depistarea precoce a cancerelor de col uterin.

Anaplazia reprezintă pierderea organizării structurale şi funcţionale a celulelor, întâlnită în mod particular în procesele tumorale maligne. În general, celulele au aspecte nediferenţiate sau primitive şi nu îşi mai dezvoltă structurile specializate caracteristice ţesutului de origine. Modificările morfologice constau în atipii accentuate de formă şi

Scanned with OKEN Scanner

mărime, realizând uneori monstruozităţi celulare foarte evidente la microscopul optic. Această abatere gravă morfologică şi funcţională a celulelor neoplazice de la tipologia ţesuturilor de origine este reflectată de noţiunea de „grad de diferenţiere" („grading tumoral"), element morfologic şi prognostic extrem de semnificativ.

Cancerul, boală genetică

Cancerul este o boală genetică. Progresia de la un ţesut normal spre un cancer invaziv are loc în decurs de 5-20 de ani şi este influenţată de factori genetici ereditari precum şi de modificările genetice somatice.

Progresia cancerului este derivată din acumularea unor modificari genetice. Astfel, unele modificări oncogenice contribuie la instalarea creşterii necontrolate şi pierderea senescenţei. Alte modificări genetice determină creşterea necontrolată prin activarea semnalelor stimulatorii de creştere şi a căilor de transducţie. Unele oncogene determină creşterea necontrolată prin alterarea punctelor de control a ciclului celular. Creşterea necontrolată poate fi determinată prin dereglarea nivelelor factorilor de transcripţie ADN. Alte modificări genetice (în afara celor ce determină creşterea necontrolată) sunt necesare pentru instaurarea fenotipului invaziv şi metastazant. Procesele de invazie şi metastazare includ cascade multistadiale ce implică căi de reglare pozitive şi negative. Invazia cancerului şi angiogeneza sunt procese fiziologice necontrolate. Instabilitatea genică predispune la diseminarea malignă. Instabilitatea poate avea loc atât la nivel macrosomal (cariotipul cromosomial) cât şi la nivel microsomal (secvenţa ADN, copiere, fidelitatea reparării).

Rearanjamentele cromosomiale pot activa protooncogene sau pot deleta regiuni ce conţin genele supresoare. Pierderea heterozigozităţii este caracteristica inactivării genelor supresoare în progresia cancerului. Defectele de telomerază pot afecta controlul creşterii ca şi instabilitatea genetică. Mutaţiile ADN celular pot activa oncogene sau inactiva genele supresoare. Defectele în repararea mecanismelor contribuie la acumularea altor mutaţii genice ce alimentează progresia cancerului. Defectele genice determină o inhibiţie a căilor de control a morţii celulare (unul din mecanismele importante ale tumorigenezei).

Bibliografie selectivă

1. Nery R. - Cancer-an enigma in biology and society, Croom Helm, London & Sydney, 1986,1-5.
2. Schweitzer D.N. - Cancérologie clinique, Ed. Masson, Paris, 1998.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2

EPIDEMIOLOGIA CANCERELOR UMANE

La începutul secolului XXI cancerul continuă să rămână o problemă majoră de sănătate publică în toate ţările lumii ocupând locul al II-lea ca mortalitate după bolile cardiovasculare.

Epidemiologia este ştiinţa studiului distribuţiei şi determinanţilor bolilor (factori de răspândire, condiţii, cauze) în populaţia umană.

Epidemiologia cancerului se ocupă cu studiul răspândirii cancerului în populaţia umană în funcţie de: sex, vârstă, profesie, spaţiu şi timp, precum şi a factorilor de risc ce contribuie la aceste fenomene. Scopul principal al studiilor epidemiologice în cancere îl constituie investigarea cauzelor acestora şi identificarea factorilor implicaţi în producerea acestor boli. Epidemiologia oncologică a furnizat informaţii remarcabile cu privire la cauzele cancerelor în diferite populaţii ale lumii, contribuind la progresele terapiei cancerului din ultimii 30 de ani.

Epidemiologia are mai multe aspecte:

1. Demonstrarea variaţiilor incidenţei geografice şi temporale;
2. Corelarea incidenţei în diferite comunităţi, cu prevalenţa agenţilor de mediu şi sociali;
3. Compararea grupurilor de persoane cu şi fără cancer;
4. Intervenţia privind eliminarea agenţilor suspecţi şi observarea rezultatelor;
5. Observaţii cantitative care testează aplicabilitatea la om a modelelor şi mecanismelor prin care este produsă boala.

Epidemiologia cancerului cuprinde 3 mari ramuri: descriptivă (studiul răspândirii cancerelor în populaţie), analitică (studiul cauzalităţii unor factori de mediu asupra cancerelor) şi experimentală (ce verifică prin experimente pe animale ipotezele identificate în prima parte).

Primele constatări epidemiologice au aparţinut clinicienilor, precum observaţia de la începutul secolului al XVIII-lea asupra frecvenţei crescute a cancerului de sân la călugăriţe, în relaţie cu celibatul. În 1775, medicul englez Sir Percival Pott atrage atenţia asupra posibilei apariţii a cancerului scrotului la tinerii hornari. Rigoni Stern publică în 1844 un raport referitor la cancerul uterin şi mamar în populaţia feminină din Verona. În acest studiu autorul compară frecvenţa acestor localizări ale cancerului la femeile căsătorite şi necăsătorite arătând relaţia dintre starea maritală şi boală. În 1879, Volkmann şi Bell au observat cancere de piele la muncitorii a căror tegumente au venit în contact cu tanin sau ulei de parafină (care conţin hidrocarburi aromatice policiclice). Odată cu dezvoltarea industriei şi lărgirea spectrului profesional au fost observate tot mai multe relaţii de asociere între diverşi factori de mediu şi cancer.

Elemente de epidemiologie oncologică descriptivă

În cadrul epidemiologiei descriptive se urmăreşte identificarea unui proces epidemiologic, urmată de măsurarea şi descrierea sa. În acest scop se înregistrează cazurile, se reconstituie evoluţia fenomenului epidemiologic până la depistare şi se stabilesc criteriile de distribuţie ale bolii în colectivitatea implicată. Epidemiologia descriptivă realizează practic un repertoriu al diferiţilor indicatori de morbiditate şi mortalitate. Investigaţiile statistice se bazează pe registrul naţional de cancer, pe incidenţă (cazuri noi diagnosticate) şi statisticile mortalităţii.

Scanned with OKEN Scanner

Indicatori de morbiditate (de boală)

A. Incidența

Cea mai bună măsură a frecvenței cancerului este numărul cazurilor noi (incidența) ce survin într-o populație, exprimată ca număr de cazuri la 100.000 de persoane anual.

$$\text{Incidența} = \frac{\text{Număr de cazuri noi de cancer într-un anumit moment}}{\text{Populația totală în acel moment}} \times 100.000$$

Se numește „nivel brut de incidență" numărul real de cazuri observat în fiecare an în populație. Cel mai frecvent se utilizează nivelele standardizate prin raportarea la o populație de referință (populație standard), ce permit cele mai bune comparații de la o țară la alta. Standardizarea se face ținând cont de structura pe grupe de vârstă a populației. Această metodă permite compararea cu mai multă precizie a incidenței cancerelor între țări în care speranța de viață poate varia cu 20-30 de ani față de cea a populației de referință.

Registrul de cancer

Registrele de cancer sunt un sistem complex de colectare, înregistrare și prelucrare a datelor legate de incidența cazurile de cancer dintr-un teritoriu sau spital.

Registrele de cancer pot fi populaționale sau spitalicești. Registrele populaționale conțin datele unui județ sau de pe ansamblul unei țări. Aceste registre furnizează informații despre o anumită populație prin înregistrarea riguroasă a unui set de date standard despre fiecare caz nou de cancer apărut în teritoriul acoperit de registru.

Obiectivele registrului populațional al cancerului sunt:

- cunoașterea incidenței cancerului și a localizărilor anatomice pe sexe, grupe de vârstă și mediu socio-economic;
- evidențierea unor schimbări de incidență a cancerului și stabilirea tendințelor evolutive;
- determinarea supraviețuirii prin confruntarea deceselor cu cazurile noi înregistrate.

În unele țări există registre spitalicești de cancer care permit urmărirea evoluției mortalității în timp, în funcție de tratamentele urmate. Datele colectate din aceste registre sunt utilizate pentru alcătuirea unui fișier spitalicesc european de cancer.

Se observă o creștere a incidenței pentru plămân, stomac, sân, cancer colorectal, cu diferențe între țările dezvoltate și cele în curs de dezvoltare, unde sunt mai frecvente cancerele de ficat, esofag, cap-gât, col uterin.

Riscul de cancer crește cu vârsta, vârsta medie a deceselor prin cancer fiind de aproximativ 62 de ani. La copil, predomină tumorile embrionare care au o repartiție tricincinală: 0-5 ani (50% din cazuri), 5-9 ani (25%) și 10-14 ani (25%).

B. Prevalența

Prevalența reprezintă estimarea numărului total de persoane (cazuri noi și preexistente) cu cancere ce sunt în viață la un moment dat (prevalența punctiformă) sau după o perioadă definită de timp (prevalența periodică). În mod curent prevalența este utilizată pentru a descrie răspândirea unei boli într-o comunitate.

Scanned with OKEN Scanner

Ea poate fi exprimată ca număr de cazuri la 100.000 de indivizi. Prevalența crește odată cu incidența (numărul de cazuri) ce survin într-o comunitate și cu durata bolii și descrește cu mortalitatea și cu ratele de vindecare. În mod simplist prevalența poate fi obținută înmulțind incidența cu durata medie a bolii.

$$\text{Prevalența} = \frac{\text{Numărul de persoane cu cancer într-un anumit moment}}{\text{Populația totală în acel moment}} \times 100.000$$

C. Riscul de cancer

Reprezintă probabilitatea ca o persoană să facă cancer în cursul vieții sale. Rata de risc este cumulativă, ceea ce permite calcularea sa în funcție de vârstă. Ea reprezintă suma ratelor specifice pentru fiecare an de viață (în practică, aprecierea ratelor se face pe intervale de 5 ani), de la naștere până la vârsta de 74 de ani. De exemplu, rata cumulativă pentru cancerul mamar la peste 74 de ani este pentru femeile americane în jur de 9 la 100.000 locuitori; aceasta înseamnă că o femeie născută în SUA are o șansă de 1/11 de a dezvolta un cancer mamar înainte de 75 de ani. Ratele cumulative 0-74 de ani pentru toate formele de cancer privite împreună sunt cuprinse între 10 și 12% în India, 35 și 40% în Canada la bărbați și respectiv la femei. În general, una din trei persoane are riscul de a dezvolta un cancer (excluzând pe cele cutanate) înaintea vârstei de 75 de ani în țările dezvoltate.

Indici de mortalitate

Mortalitatea

Este definită pe baza datelor colectate din certificatele de deces completate de medici. Nivelul de mortalitate este definit obișnuit pe o perioadă de un an. Acesta este un criteriu important pentru terapeut, iar stabilirea ratei de mortalitate prin cancer depinde de exactitatea cu care sunt înregistrate decesele. Ratele de mortalitate sunt exprimate ca număr de decese la 100.000 de locuitori pe an. Incidența este un parametru mai fidel decât mortalitatea privind evoluția numărului de cazuri în funcție de timp, într-un anumit teritoriu sau țară urmărite.

$$\text{Mortalitatea} = \frac{\text{Număr decese prin cancer într-un anumit moment}}{\text{Populația totală în acel moment}} \times 100.000$$

Odată cu descreșterea mortalității prin bolile infecțioase (precum tuberculoza) în țările Europei de Vest, bolile cardiovasculare și cancerul reprezintă principalele cauze de deces. Creșterea constantă a numărului de decese prin cancere în numeroase țări este dependentă de o serie de factori demografici (creșterea populației vârstnice), diagnostici (existența facilităților diagnostice) și terapeutici (procedurile de tratament a cancerului înainte de deces).

În țările dezvoltate, mortalitatea prin toate cancerele este mai crescută la sexul masculin decât la cel feminin. Ratele de mortalitate mai crescute la sexul masculin sunt datorate diferențelor în localizarea anatomică a cancerelor la cele două sexe. La bărbați există o incidență mai crescută a cancerelor cu vindecabilitate scăzută (plămân, prostată, esofag, stomac) în timp ce la femei cancerele cele mai frecvente au un prognostic mai bun (sân, uter).

Scanned with OKEN Scanner

Indicii de morbiditate şi mortalitate pot fi apreciaţi în funcţie de structura populaţiei luate în studiu: categoriile de vârstă, repartiţia pe sexe, profesia, distribuţia geografică şi temporală.

Vârsta

Este cel mai important factor pentru riscul de cancer. Pentru majoritatea cancerelor epiteliale, ratele de incidenţă cresc constant de-a lungul vieţii. Această relaţie între vârstă şi incidenţă a fost interpretată ca o cumulare a efectului carcinogenic al expunerii la diferite substanţe exogene în cursul vieţii.

Nu toate cancerele exemplifică această caracteristică: astfel, cancerele testiculare cunosc un vârf de incidenţă între 20-34 de ani iar leucemiile acute limfoblastice sunt mai frecvente între 3-4 ani.

Incidenţa la persoanele vârstnice creşte adesea mai puţin rapid decât la cele tinere şi acest aspect poate fi diferit între diversele ţări precum în cazul cancerului mamar pentru care incidenţa postmenopauză diferă de la aspecte de creştere continuă (Europa) la cele de descreştere (USA, Canada, Japonia).

Sexul

Una dintre trăsăturile cele mai evidente ale cancerului este profilul incidenţei în funcţie de sex: ratele de incidenţă specifice vârstei sunt mai crescute la sexul masculin decât la sexul feminin. Cu excepţia unor diferenţe explicabile prin nivelul diferit al expunerii la carcinogeni, diferenţele de incidenţă la cele două sexe nu pot fi explicate decât prin participarea unor factori biologici încă obscuri.

Astfel, în afară de cancerul ovarian şi mamar, cancerele colonului, vezicii urinare, tiroidei şi melanomul malign sunt mai frecvente la femei. Incidenţa cancerului de sân a crescut cu 33%, în perioada 1975-1985. Dar creşterea cea mai semnificativă o prezintă cancerul bronhopulmonar, a cărui incidenţă a crescut cu 73%, în aceeaşi perioadă, probabil din cauza adoptării obiceiului fumatului de către femei în multe regiuni ale lumii.

Cancerele oculare, ale glandelor salivare şi ale colonului drept au o frecvenţă aproximativ egală la ambele sexe.

Cancerul bronhopulmonar reprezintă cel mai frecvent cancer la sexul masculin cu o creştere de 44% în perioada 1975-1985. Alte forme de cancer care au crescut semnificativ în aceeaşi perioadă sunt: cancerele colo-rectale, prostată, vezică urinară, ORL, melanom şi limfoame (mai ales cele non-hodgkiniene). Deşi unele dintre aceste cancere pot fi datorate unei precizii mai crescute a metodologiei de estimare, totuşi există şi o reală componentă etiologică ce a contribuit la această creştere.

Variaţiile geografice

Fiecare tumoră malignă are distribuţia sa particulară. Unele cancere sunt distribuite în întreaga lume, în timp ce altele prezintă incidenţe crescute în unele regiuni şi scăzute în altele. De exemplu, cancerele pulmonare sunt frecvente la bărbaţii albi din America de Nord (109%ooo pe an) şi foarte rare în Bombay (15,7%ooo). Cancerul de stomac este frecvent în Japonia (79,6%ooo) şi rar în Bombay (8,9%ooo). Cancerul de sân are o incidenţă crescută la femeile albe din Europa şi SUA (82,7 la 100000 de locuitori), o incidenţă medie în Danemarca (63,1 la 100000 de locuitori) şi scăzută în Japonia (22%ooo).

Poate mai mult ca oricare alt cancer, cancerul esofagian este caracterizat printr-o enormă variaţie a incidenţei în întreaga lume (de ex. 200 la 100.000 femei şi 165%ooo la bărbaţi în regiunile caspice ale Iranului;1,2 la 100.000 bărbaţi şi 0,2%ooo la femei în judeţul Cluj, România.

Scanned with OKEN Scanner

Variaţiile temporale

Incidenţa şi frecvenţa unei localizări canceroase evoluează în timp. Astfel, cancerul bronho-pulmonar este tumora a cărei mortalitate a crescut cel mai mult în ultimele decenii (+185% la bărbat şi o creştere remarcabilă şi la femei de +239% plecând însă de la cifre mult mai joase). Cancerele colorectale au rămas stabile la sexul masculin şi sunt în scădere uşoară în unele ţări. Numărul de decese prin cancerele de sân este stabil timp de mai multe decenii, reprezentând 10% din cazurile de deces la femei, în timp ce decesele prin cancerele de col uterin au diminuat considerabil (cu peste 50% în ţările în care depistarea precoce este bine aplicată).

Anchetele epidemiologice

Culegerea datelor epidemiologice se poate face retrospectiv sau prospectiv.

Anchetele *retrospective* au demonstrat o creştere reală a cancerului aparatului respirator şi a celui mamar, respectiv scăderea incidenţei cancerului gastric.

Anchetele *prospective* au rolul de a identifica grupele cu risc crescut de apariţie a cancerului, pe diferite localizări, în funcţie de diverşi factori; de fapt, depistarea în masă şi diagnosticul precoce se rezumă la identificarea şi precizarea grupelor de populaţie cu risc crescut.

Metode de investigare a factorilor de risc

1. Cohorta

Grupurile de persoane care vor fi studiate sunt definite prin caracteristici (sau expuneri), care survin înainte de apariţia neoplaziei de cercetat; grupurile sunt observate pe timpul necesar determinării apariţiei bolii ce s-ar putea dezvolta în acea cohortă.

	Bolnavi	Sănătoşi
Expuşi	A	B
Neexpuşi	C	D

Riscul de boală cu expunere = A/(A+B)

Riscul de boală fără expunere = C/(C+D)

$$\text{Riscul relativ datorat expunerii} = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$$

Riscul *relativ* este raportul dintre frecvenţa bolii în populaţia neexpusă şi frecvenţa în populaţia expusă; este mai mare ca 1, când riscul creşte cu expunerea.

Riscul *atribuabil* este diferenţa dintre frecvenţa bolii în populaţia expusă şi frecvenţa în cea neexpusă.

2. Studii caz-control

Grupurile se selectează după cum au sau nu boala, fiind comparate caracteristici care ar putea fi relevante pentru cauză; este necesar controlul atent al partenerilor pentru ca cercetarea să fie validată.

Scanned with OKEN Scanner

	Expuşi	Neexpuşi
Cazuri	a	b
Control	c	d

Raportul expunerii (odds ratio) aproximează riscul relativ (RR) = $\frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$

Rezultatele pot fi falsificate însă prin erori metodologice, părtiniri (bias) sau caracteristici neuniforme ale lotului studiat. Criteriile pozitive prin care asocierile epidemiologice au o cauză posibilă sunt (Hill, cit. Holland):

- Evidenţe privind experimente pe om nu pot exista; există însă posibilitatea de trialuri cu factori potenţiali protectori faţă de efectul unui agent cancerigen.
- Puterea asocierii prin cuantificarea riscului relativ.
- Asocierea temporală: expunerea a precedat boala.
- Gradientul de risc: relaţia dintre creşterea nivelului expunerii şi creşterea riscului.
- Sensul biologic bazat pe cunoştinţele experimentale actuale.
- Sensul epidemiologic.
- Specificitatea asocierii.

Factori sau clase de factori de risc	**Procentul deceselor prin cancer (acceptabil estimat)**
- Tutun	25 – 40
- Alcool	2 – 4
- Dietă (inclusiv obezitate)	10 – 70
- Comportament reproductiv şi sexual	1 – 13
- Ocupaţie	1 – 8
- Poluare	1 – 5
- Factori iatrogeni	0,5 – 3
- Factori geofizici	2 – 4

Tabelul 2.1. *Proporţiile deceselor prin cancer atribuabile diferiţilor factori de risc*

Epidemiologia cancerului în România

Incidenţa globală a cancerelor în România în 1995 era de 350,27‰, cu 193,14 cazuri la 100000 locuitori la bărbaţi şi 157,13 cazuri la 100000 locuitori la sexul feminin.

În ultimele decenii România a înregistrat modificări profunde în structura morbidităţii şi mortalităţii prin cancer. Astfel, frecvenţa tumorilor maligne a crescut rapid, acestea ocupând locul doi între cauzele de mortalitate după bolile cardiovasculare.

Impactul puternic al bolii canceroase în România este indicat nu numai de numărul mare de decese prin cancer (38.000 anual, adică 13-14% din totalul deceselor) dar şi de numărul cazurilor noi (aproximativ 45.000 anual). La aceasta se adaugă numărul persoanelor bolnave de cancer aflate în viaţă, adică aproximativ 200.000 cazuri.

Evoluţia în timp a incidenţei principalelor localizări canceroase s-a făcut în mod diferit (urmărirea s-a realizat pe perioada de timp dintre 1958 şi 1998).

În localizările la nivelul aparatului digestiv, la ambele sexe, incidenţa cancerului stomacului scade de la 34,33‰ la 16,12‰ la bărbati (- 53%), iar la femei de la 19,34‰ la 6,00‰ (- 69%).

Scanned with OKEN Scanner

În schimb, cancerele de colon şi rect înregistrează o creştere de la 4,83‰ooo la 12,34‰ooo la bărbaţi (+ 155%) şi la femei de la 4,72‰ooo la 8,36‰ooo (+ 72%).

Cancerul cavităţii bucale prezintă o creştere considerabilă exclusiv la sexul masculin cu 300%, precum şi cancerul faringelui cu 23%.

Cancerul laringelui creşte cu 80% (de la 3,39‰ooo la 6,10‰ooo) la sexul masculin.

Cancerul bronho-pulmonar înregistrează o creştere considerabilă a mortalităţii atât la sexul masculin: de la 19,25‰ooo la 45,69‰ooo (+ 137%) cât şi la sexul feminin: de la 4,64‰ooo la 7,55‰ooo (+ 63%).

La femei, cancerul uterin scade pe ansamblu de la 21,10‰ooo la 14,79‰ooo (- 30%), dar se petrece o inversare a structurii: localizarea la nivelul corpului scade de la 13,79‰ooo la 3,60‰ooo (- 74%), în timp ce cancerul de col uterin creşte de la 7,31‰ooo la 11,19‰ooo (+ 53%).

Cancerul mamar la sexul feminin cunoaşte o creştere importantă: de la 5,72‰ooo la 16,01‰ooo, creştere cu +180%, ceea ce face ca această localizare să devină principala cauză de deces prin cancer şi în România, creşterea fiind mai importantă în mediul urban.

Dintre hemopatiile maligne, leucemiile cresc cu 29% la bărbaţi şi cu 38% la femei.

Cifra de mortalitate de 142,95 la 100.000 locuitori situează România în rândul ţărilor cu mortalitate medie prin cancer.

Mortalitatea nu este uniformă pe întreg teritoriul ţării şi poate fi grupată în trei zone:

- municipiul Bucureşti (204,76‰), judeţele din vestul ţării (Arad, Timiş, Bihor) şi judeţul Cluj cu mortalitate de peste 165‰;
- centrul ţării cu valori peste media pe ţară dar sub 165‰: Sibiu, Mureş, Sălaj, Alba şi câteva judeţe precum Brăila, Prahova, Teleorman, Botoşani;
- restul ţării, sub media naţională, cu valorile cele mai scăzute în judeţele Gorj şi Bacău.

În ultimii ani mortalitatea prin tumori maligne în ţara noastră este într-o continuă creştere datorită:

- scăderii mortalităţii generale;
- creşterii duratei medii de viaţă a populaţiei;
- ameliorării calităţii diagnosticului şi precizării cauzelor de deces şi creşterii acurateţii raporturilor statistice;
- creşterii reale a incidenţei şi mortalităţii prin cancere ca urmare a schimbării continue a condiţiilor de viaţă şi muncă.

Global, mortalitatea prin tumori maligne (standardizată după standardul mondial al populaţiei) creşte la bărbaţi cu 33,90%: de la 114,44‰ooo la 153,23‰ooo şi rămâne aproape staţionară la sexul feminin: 90,69‰ooo faţă de 90,23‰ooo.

Cancerul gastric a reprezentat principala cauză de deces prin tumori maligne în România până în 1968, de la 38,5‰ descrescând ulterior în 1987 la 22,71‰, locul său fiind luat la sexul masculin de cancerul bronhopulmonar şi de cel mamar la femei.

La femei cancerul gastric a manifestat aceeaşi tendinţă de descreştere de la 27,2‰ în 1962 ajungând la 11,63‰ în 1987 când a fost depăşit de cancerul mamar şi de cel de col uterin.

Se remarcă o creştere mai rapidă a mortalităţii prin cancer în mediul urban comparativ cu cel rural la majoritatea localizărilor.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. Boyle P.- Cancer epidemiology, în Pollock RE (ed) - UICC Manual of Clinical Oncology, Wiley-Liss, Inc.New York, 1999, 131-161.
2. Larra F.- Manuel de Cancérologie, Ed. Doin, Paris, 1989.
3. Roman V., Georgescu M.- Aspecte din dinamica mortalității cancerului în România (1958-1998) în volumul de rezumate: „Programul manifestărilor şi rezumatul lucrărilor Congresului Național de Oncologie", București,14-16 octombrie 1999, R34.
4. Schweitzer D.N.- Cancérologie clinique, Masson, Paris, 1998.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

ETIOLOGIA CANCERELOR

Datele furnizate de studiile epidemiologice cu privire la etiologia cancerelor se împart în două categorii:

- cele circumstanţiale, derivate din interpretarea diferenţelor de incidenţă în funcţie de sex, vârstă, datele socio-economice şi caracteristicile geografice, inclusiv modificarea incidenţei în timp la imigranţi, precum şi corelaţiile dintre riscul de cancer şi o serie de alte variabile (densitatea populaţiei şi poluarea atmosferică);
- argumente derivate din studiile analitice concepute special pentru a testa ipotezele sugerate de prima categorie de date. Asemenea studii iau forma unor rapoarte de cazuri-studii pe cohortă sau de studii intervenţionale.

Principalii agenţi asociaţi cu o incidenţă şi mortalitate crescută prin cancer, într-o proporţie semnificativă din punct de vedere statistic, sunt:

- dieta;
- fumatul;
- infecţiile;
- comportamentul sexual;
- profesia;
- factorii geografici;
- alcoolul;
- poluarea;
- aditivii alimentari;
- poluanţii industriali;
- procedurile medicale.

Majoritatea cancerelor umane sunt determinate de factori exogeni (ocupaţionali, dietă, expuneri medicale).

Nu este cunoscută o cauză unică a cancerelor (cu o singură excepţie, aceea a cancerelor pulmonare a căror etiologie este în legătură cu fumatul de ţigarete în 80% din cazuri), dar se presupune acţiunea mai multor factori exogeni.

Majoritatea epidemiologilor apreciază că numai 2-6% din totalul cancerelor umane este datorat factorilor ocupaţionali. Una dintre ultimele estimări presupune că tutunul determină 20-40% din cancere, alcoolul 2-4%, dieta 10-70% (unii autori includ aici şi stilul de viaţă şi atribuie acestuia o pondere de 30-60%), comportamentul reproductiv şi sexual 1-13%, consumul de medicamente sau alte proceduri medicale 0,5-3%, factorii geografici (în principal expunerile solare) 2-10% iar infecţiile parazitare sau virale 1-10%. Suprinzător, unii autori atribuie numai 1-5% din decesele prin cancer poluării aerului şi apei.

Factorii exogeni

1 *Fumatul de ţigarete*

Epidemiologii atribuie mai mult de 25-40% din totalitatea deceselor prin cancer fumatului şi în principal fumatului de ţigarete. Acesta se corelează în special cu neoplasmul bronho-pulmonar, dar şi cu alte tipuri de cancer precum cel al cavităţii bucale, faringelui, vezicii urinare, laringelui, esofagului.

Scanned with OKEN Scanner

Implicarea fumatului în dezvoltarea cancerului este susţinută de următoarele argumente:

– relaţia înalt semnificativă dintre fumatul de ţigarete şi mortalitatea prin cancer pulmonar, riscul de cancer pentru toţi fumătorii fiind de 11-22 de ori mai crescut faţă de nefumători; fumătorii moderaţi prezintă un risc intermediar;

– existenţa unei relaţii doză–efect între consumul de ţigarete şi riscul de dezvoltare a cancerului pulmonar la ambele sexe; mortalitatea este semnificativ crescută prin acţiunea sinergică a altor factori: expunerea concomitentă la radiaţii (minerii fumători din minele de uraniu), expunerea profesională la azbest, alte noxe urbane;

– sistarea fumatului determină o descreştere semnificativă a riscului şi a mortalităţii prin cancer pulmonar în comparaţie cu cei ce continuă să fumeze;

– prezenţa displaziei bronşice (leziune premalignă) la fumători;

– inhalarea cronică a fumului de ţigarete sau instilarea intratraheală a diferitelor componente din fumul de ţigară determină cancer pulmonar la animalele de experienţă (câini şi hamsteri);

– studiile pe celule în cultură demonstrează că diverşii constituenţi din fumul de ţigară ca şi extrasele condensate din acesta determină transformarea malignă a celulelor tumorale;

– izolarea din fumul de ţigară a unor carcinogeni chimici compleţi şi a unor cocarcinogeni (promotori tumorali) cu activitate certă în determinarea cancerului: hidrocarburi aromatice policiclice, nitrozamine, amine aromatice, hidrazina, nichel, cadmiu, poloniu.

Ratele de incidenţă ale cancerului pulmonar au început să descrească lent numai în unele ţări care au adoptat o politică fermă antifumat (SUA), datorită reducerii consumului de tutun. Creşterea spectaculoasă a incidenţei cancerului pulmonar la sexul feminin este în relaţie directă cu adoptarea obiceiului fumatului de către acest sex. Din acest moment, ratele de incidenţă a cancerului pulmonar la sexul feminin sunt în creştere, iar prezumţiile sunt în continuare sumbre până la începutul mileniului următor.

(2) *Alcoolul*

Consumul de alcool este în relaţie cauzală cu cancerele cavităţii orale, faringelui, laringelui, esofagului şi ficatului. Alcoolul acţionează sinergic în asociere cu fumatul în determinarea unora din cancerele menţionate. În cazul cancerelor de ficat, există argumente puternice că acesta determină ciroză, care este un factor determinant al hepatocarcinoamelor, datorită acţiunii leziunilor cronice determinate de abuzul de alcool.

Alcoolul pur nu este carcinogen prin el însuşi şi pare să-şi exercite efectele carcinogene secundar leziunilor tisulare (precum în ciroza hepatică) sau prin facilitarea asimilării carcinogenilor prin expunerea tisulară (în cancerele cavităţii bucale şi a celui esofagian). Implicarea alcoolului în etiologia cancerului mamar nu este susţinută încă de date certe. Nu pare să existe nici o relaţie cu cancerele de stomac, colon, pancreas sau pulmon.

(3) *Dieta*

Există numeroase date în favoarea ideii că dieta este un factor implicat în etiologia unor cancere precum cele de colon, stomac, pancreas, sân, ovar, corp uterin, prostată. Au fost formulate mai multe ipoteze cu privire la factorii alimentari pentru a explica variaţiile incidenţei unui anumit neoplasm în diferite ţări. Consumul de peşte afumat şi carne conservată prin fum (Japonia) a fost incriminat în producerea cancerului de stomac.

Scanned with OKEN Scanner

Datele epidemiologice indică faptul că un consum crescut de grăsimi, proteine şi sare şi o dietă săracă în fibre vegetale (SUA, Europa vestică) sunt asociate cu un risc crescut pentru cancerul de colon. Incidenţa cancerului mamar este de asemenea crescută în ţările unde există un consum crescut de grăsimi saturate (SUA, Scandinavia). Incidenţa cancerului mamar la descendenţii emigranţilor japonezi în SUA este la fel de mare ca şi la populaţia americană autohtonă şi mult mai mare faţă de locuitorii din Japonia, fapt ce sugerează un rol important al dietei.

Procesul de preparare al alimentelor poate determina substanţe cu potenţial carcinogen. Astfel, benzpirenul şi alte hidrocarburi policiclice aromatice pot fi produse prin piroliză atunci când carnea este friptă sau afumată.

O serie de substanţe adăugate alimentelor pentru a le conserva sau pentru a le conferi culoare, gust, aromă sau o anumită consistenţă pot determina efecte potenţial mutagene, motiv pentru care unele au fost chiar îndepărtate de pe piaţă. De exemplu, un conţinut crescut de zaharină determină la şoareci cancer vezical. La oameni nu există dovezi epidemiologice clare privind implicarea zaharinei în etiologia cancerelor.

Conţinutul de nitriţi sau nitraţi (nitraţii pot fi reduşi în nitriţi în tractusul gastro-intestinal prin intervenţia *Helicobacter pylori*) al alimentelor, şi în special al cărnii, reprezintă un alt subiect controversat. Faptul că nitriţii se combină cu aminele secundare pentru a forma nitrozamine în tractul gastrointestinal, reprezintă un argument esenţial pentru diminuarea consumului de nitriţi ca aditivi alimentari.

Factorii din dietă pot juca şi un rol protector. Astfel, un consum crescut de legume şi fructe cu conţinut ridicat de fibre a fost asociat constant cu un risc scăzut pentru cancerul de colon. Asemenea argumente sunt disponibile şi pentru cancerele de stomac şi alte cancere epiteliale precum cele de plămân, faringe, laringe, esofag şi sân.

4) *Factorul ocupaţional şi industrial*

Procesele chimice industriale sunt recunoscute sau suspectate ca având un rol etiologic în dezvoltarea unor cancere. Factorul ocupaţional ar fi responsabil de circa 2-4% din totalitatea deceselor prin cancer. Aceşti factori au fost identificaţi datorită asocierii strânse între unele cancere şi expunerea la factorii ocupaţionali sau la noxele industriale.

Relaţia de asociere este susţinută de următoarele argumente:

- creşterea incidenţei cancerelor de vezică urinară la muncitorii expuşi la compusul chimic 4-amino-difenil;
- expunerea ocupaţională la fibrele de azbest determină o creştere a incidenţei cancerelor pulmonare, mezotelioamelor şi cancerelor digestive. Fumatul de ţigarete şi expunerea la azbest acţionează sinergic în producerea cancerelor;
- creşterea frecvenţei leucemiei la muncitorii expuşi la benzen;
- muncitorii expuşi la bis-clorometileter prezintă un risc crescut pentru cancerul pulmonar microcelular (small cell);
- există un risc crescut de cancer pulmonar la cei din industria cromului;
- expunerea profesională la 2-naftilamină este cunoscută de mai mult timp a determina cancer de vezică urinară;
- profesiile care presupun expuneri la cărbune, gudron, vaselină şi ulei ars (cu conţinut ridicat de hidrocarburi aromatice policiclice) sunt asociate cu un risc crescut pentru cancerele de piele, plămân, vezică urinară şi tract gastrointestinal;
- incidenţa crescută a osteosarcoamelor la muncitorii din industria reclamelor fluorescente (unde se utilizează vopsele fosforescente ce conţin radiu şi mezothoriu).

Scanned with OKEN Scanner

Erbicidele

Sunt un grup heterogen de substanţe chimice larg utilizate în agricultură, silvicultură şi grădinărit. Erbicidele utilizate includ printre componente acidul 2,4 diclorofenoxiacetic (cunoscut şi ca „agentul Orange"), 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), triazine, amide, benzoaţi, carbonaţi, trifluoruri şi uracili. Erbicidele sunt implicate în creşterea incidenţei unor cancere precum cele de colon, plămân, rinofaringe, prostată, ovar, a sarcoamelor de părţi moi precum şi a unor hemopatii maligne între care leucemiile, mielomul multiplu şi limfoamele nonhodgkiniene.

Poluarea atmosferică şi a apelor

Dovada că potenţialii carcinogeni conţinuţi în aer sau apă pot determina cancere este bazată pe unele date epidemiologice. Unul dintre aceste argumente este susţinut şi de relaţia liniară între doza de carcinogen şi numărul cazurilor de cancere. Studiile actuale au estimat rolul poluării atmosferice la procente mai reduse. În metropolele cu poluare atmosferică intensă determinată de conţinutul crescut în benzpiren al gazelor de eşapament, nu s-a consemnat o incidenţă mai crescută a cancerelor pulmonare faţă de mediul rural.

Deşi au fost observate corelaţii clare între expunerile profesionale la carcinogenii chimici şi unele cancere, incidenţa totală a cancerelor în zonele industrializate nu este mai mare. Mai mult, deşi în unele ţări au fost raportate diferenţe între mediul rural şi cel urban pentru câteva cancere umane, acestea tind să dispară în condiţiile în care ceilalţi factori de mediu sunt asemănători.

Radiaţiile ionizante

Efectele carcinogenice ale radiaţiilor ionizante au fost descoperite în urma studiilor asupra persoanelor expuse ocupaţional, în scop diagnostic sau terapeutic la radiaţii precum şi asupra supravieţuitorilor bombardamentelor atomice de la Hiroshima şi Nagasaki din 1945.

În primii ani după descoperirea radiaţiilor X (1895-1898) a fost observată apariţia epitelioamelor maligne ale pielii (104 cazuri raportate în 1914). În 1944 a fost recunoscut rolul radiaţiilor ionizante în creşterea incidenţei leucemiilor la radiologi. Tipul de neoplasm apărut la indivizii expuşi radiaţiilor ionizante depinde de doza de iradiere, vârsta în momentul expunerii şi sexul persoanei. Astfel, la 25-30 de ani după iradierea totală a trunchiului, se observă o creştere a incidenţei cancerelor de sân, tiroidă, plămân, stomac, glande salivare, tract gastrointestinal şi limfoame.

Perioada dintre iradiere şi apariţia cancerului depinde de mărimea suprafeţei iradiate. Tumorile solide şi leucemiile asociate cu iradierea prenatală devin evidente în primii 2-3 ani după naştere. Perioada de latenţă postiradiere în cazul unei expuneri postnatale este de 5-10 ani pentru leucemii şi de peste 20 de ani pentru tumorile solide. Creşterea incidenţei leucemiilor şi tumorilor solide este mai evidentă după iradierea prenatală decât în cazul celei postnatale. Datele actuale sugerează că riscul descreşte odată cu creşterea vârstei în momentul iradierii.

Radiaţiile ultraviolete

Este cunoscut de mai mult timp că expunerea la radiaţiile ultraviolete determină cancere la oameni. Asocierea între cancerele cutanate şi expunerea la lumina solară a fost observată în 1907 de către dermatologul William Dubrewith. Radiaţiile ultraviolete au energie joasă şi penetranţă redusă. Deoarece pielea este cea care absoarbe radiaţiile, aceasta reprezintă prima ţintă pentru carcinogeneză.

Scanned with OKEN Scanner

Argumentele care susţin asocierea între cancerele cutanate şi radiaţiile ultraviolete sunt următoarele:

- cancerele cutanate apar predominant în regiunile expuse la lumina solară: cap, gât, braţe, mâini şi buze la femei, torace la bărbaţi;
- cancerele de piele sunt relativ rare la rasa neagră la care pigmentul cutanat protejează pielea de radiaţiile ultraviolete;
- incidenţa cancerelor cutanate şi nivelul de expunere la razele solare sunt într-o corelaţie directă;
- cancerele cutanate pot fi induse în laborator pe animale de experienţă prin expunerea repetată la radiaţiile ultraviolete;
- afecţiunile asociate cu incapacitatea de reparare a leziunilor ADN determinate de radiaţiile ultraviolete sunt asociate cu o frecvenţă crescută a cancerelor de piele. De exemplu, pacienţii cu o boală ereditară numită xeroderma pigmentosum (boală ereditară caracterizată prin deficite genetice de reparare a ADN-ului celular) dezvoltă frecvent cancere cutanate.

Atât leziunile cutanate melanice cât şi cele nemelanice sunt asociate cu o expunere intensă la radiaţiile ultraviolete, deşi relaţia doză-efect este mai puţin evidentă în cazul melanoamelor.

Cele mai frecvente tipuri de cancere cutanate sunt carcinoamele bazocelulare care sunt invazive local dar nu devin aproape niciodată metastatice. Carcinoamele spinocelulare, mai agresive şi cu metastazare mai frecventă, ca şi melanomul malign cutanat care este rapid metastazant, sunt cancere cutanate induse mai rar de radiaţiile ultraviolete.

9 *Radonul*

Este un gaz radioactiv ubiquitar în atmosfera terestră. Rezultă din produsele de degradare radioactivă a ^{236}Ra. Radiumul se găseşte în cantităţi substanţiale în soluri şi roci, ca şi în materialele de construcţii. În unele regiuni geografice radonul poate atinge cantităţi semnificative.

Studiile epidemiologice au atras atenţia că expunerile la nivele crescute de radon determină cancere bronho-pulmonare. Majoritatea acestor studii implică minerii din exploatările de uraniu. Creşterea incidenţei cancerelor pulmonare la minerii din exploatările de uraniu din Germania şi Cehia a fost observată încă de acum 60 de ani. Ulterior, creşterea incidenţei cancerelor pulmonare a fost semnalată şi la minerii din exploatările de zinc, fier şi fluor. În aceste mine nivelul de radon era, de asemenea, crescut. Riscul de cancer pulmonar creşte la minerii fumători.

Din anii '80 s-a semnalat o creştere a incidenţei cancerelor pulmonare la cei ce locuiesc în locuinţe construite cu materiale bogate în radon. Totuşi riscul real este supraestimat, neexistând o asociere semnificativă cu cancerul pulmonar, chiar pentru nivele de expunere de până la 4pCi/l de aer.

Datele actuale pledează pentru faptul că o expunere de sub 4pCi/l de aer poate determina o creştere cu 1% a frecvenţei cancerelor pulmonare, în timp ce fumatul de ţigarete creşte riscul de cancer pulmonar de cel puţin 10 ori.

10 *Cauze iatrogene (chimioterapie, radioterapie, alte tratamente)*

Dintre mai multe clase de medicamente care au fost suspicionate a avea un rol carcinogen, medicaţia citotoxică anticanceroasă (citostaticele) este apreciată a avea un risc crescut de cancer.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, agenţii alkilanţi (de exemplu Ciclofosfamida, Clorambucilul, Melphalanul şi Busulfanul) sunt cunoscuţi a acţiona asupra ADN-ului într-o manieră similară cu aceea a carcinogenilor chimici. Alte citostatice, precum antraciclinele (Doxorubicina etc.) şi Cisplatinul, au efecte mutagenice la animalele de experienţă dar acestea nu au fost demonstrate şi la om.

Cancerele secundare survin după o perioadă de latenţă, în special în urma tratamentelor citostatice efectuate în perioada copilăriei. S-a estimat că 3+12% din copiii trataţi pentru cancere vor dezvolta un nou cancer într-un interval de 20 de ani de la momentul primului diagnostic. Riscul este de 10 ori mai mare faţă de persoanele fără un asemenea tratament.

Expunerea la radioterapie şi la citostatice precum agenţii alkilanţi (Nitrogen muştar, Ciclofosfamidă, Procarbazină sau nitrozuree) este cunoscută ca fiind un factor de risc important pentru cancer. Circa 25% din cei ce dezvoltă un al doilea cancer pot prezenta un sindrom de susceptibilitate genetică precum sindromul Li Fraumeni sau neurofibromatoza.

Cea mai frecventă malignitate care este asociată cu alte cancere secundare pare să fie retinoblastomul (la cei cu această afecţiune sunt frecvente ca a doua malignitate osteosarcoamele şi sarcoamele de părţi moi).

Tumorile cerebrale sunt semnalate la cei la care s-a efectuat radioterapie craniană. O incidenţă crescută a limfoamelor maligne a fost observată la cei la care s-a efectuat un transplant de organ, pentru care au primit o perioadă mai lungă de timp medicaţie imunosupresoare. Cel mai utilizat medicament cu efect imunosupresor este Ciclofosfamida care poate determina limfoproliferări maligne, inclusiv limfoame.

Şi alte medicamente au fost suspicionate pentru capacitatea lor de a determina cancere. De exemplu, au fost comunicate cazuri de tumori hepatice la pacienţi cu afecţiuni hematologice trataţi perioade lungi de timp cu steroizi androgenici precum oximetholona.

Mai multe studii indică faptul că abuzul de analgetice conţinând fenacetină determină necroză papilară renală. S-a sugerat că aceasta este în legătură cu dezvoltarea ulterioară a carcinomului renal într-un număr de cazuri.

Infecţiile

Cancerul nu este o boală infecţioasă în adevăratul sens al cuvântului. Unele cancere sunt asociate cu infecţii predominant virale, dar şi de alte etiologii. Amintim asocierea între infecţia cu virusul Epstein-Barr şi limfomul Burkitt sau între virusul hepatitei B şi cancerele de ficat, între infecţia cu HTLV 1 şi leucemie sau între infecţia cu virusurile Papilloma şi cancerele de col uterin. Mai multe neoplazii sunt asociate cu infecţia HIV precum sarcomul Kaposi, limfoamele non-hodgkiniene cerebrale şi boala Hodgkin care survin frecvent la bolnavii aflaţi în stadiul SIDA.

Infecţiile cu anumiţi paraziţi par să fie capabile să iniţieze o serie de evenimente celulare care culminează cu dezvoltarea neoplaziei la anumiţi indivizi.

Cea mai cunoscută asociere este aceea dintre cancerul de vezică urinară şi infecţia cu *Schistosoma haematobium* sau între infecţiile parazitare cu *Clonorchis sinensis* şi *Opistorchis felineus* şi cancerele de căi biliare (colangiocarcinom) frecvente în unele regiuni din China. Alte infecţii schistosomiale (*S. mansoni* şi *S. japonicum*) au fost asociate cu un risc crescut de cancer rectal, dar aceste asocieri nu sunt clar demonstrate.

Dintre infecţiile bacteriene, trebuie amintită asocierea între *Helicobacter pylori* şi riscul crescut de cancer gastric.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii endogeni şi ereditatea

Hormonii

Printre factorii de risc asociaţi cancerului de sân sunt incluşi: vârsta în momentul menarhei, vârsta la prima sarcină şi vârsta la menopauză. Aceste date sugerează un rol al estrogenilor şi prolactinei în apariţia cancerul mamar. Producţia acestor hormoni creşte în apropierea menarhei şi începe să descrească la femeie după prima sarcină, ceea ce probează un efect protector al sarcinii. Aceşti hormoni pot acţiona ca promotori pentru celulele iniţiate de unii carcinogeni, iar durata expunerii determină riscul femeii susceptibile de a dezvolta cancer mamar.

Estrogenii au fost utilizaţi extensiv în tratamentul simptomelor postmenopauzale şi pentru profilaxia osteoporozei. Există o asociere evidentă între utilizarea terapiei estrogenice „netamponate" cu progesteron şi creşterea riscului de cancer endometrial. Unele date sugerează că tratamentul ciclic cu doze reduse de estrogeni urmat de progestine la femeile în postmenopauză nu ar creşte riscul de carcinom endometrial.

Rolul terapiei de substituţie hormonală în cancerul mamar este controversat. Datele disponibile indică faptul că riscul asociat ufilizării pe termen scurt (mai puţin de 9 ani) a estrogenilor este minim. Un risc de 1,5–2 ori mai crescut faţă de martori apare după tratamentul continuu timp de 15-20 de ani.

Mai multe studii epidemiologice au indicat că utilizarea contraceptivelor orale nu influenţează semnificativ riscul de cancer mamar. Totuşi, se menţionează o uşoară creştere a acestui risc la unele subgrupe de femei. Acestea includ femeile care au utilizat contraceptive timp de mai mulţi ani înaintea vârstei de 25 de ani sau înaintea primei sarcini, femeile ce continuă să utilizeze contraceptive orale la vârste de peste 45 de ani, femeile cu menarhă precoce şi cele cu istoric familial de cancer mamar.

Mai multe studii au raportat că utilizarea dietilstilbestrolului (DES) în timpul sarcinii este asociat cu un risc de circa 1,5 ori mai mare faţă de populaţia generală pentru dezvoltarea cancerului de sân. Apariţia adenocarcinoamelor vaginale la femeile a căror mame au fost tratate cu DES în cursul perioadei precoce a sarcinii cu intenţia de a preveni avortul este un alt exemplu de neoplasm indus hormonal.

Deşi utilizarea hormonilor exogeni poate fi asociată cu un risc crescut de cancer mamar, acest risc este relativ redus în comparaţie cu factorii de risc majori.

Medicaţia antiestrogenică cu Tamoxifen (blocant al receptorilor periferici ai estrogenilor) utilizată în tratamentul cancerelor mamare avansate şi precoce (ca tratament adjuvant) prezintă un risc crescut de dezvoltare a carcinomului endometrial.

La bărbat, criptorhidia este asociată cu un risc foarte crescut pentru cancerul testicular. Corectarea chirurgicală a criptorhidiei determină într-o mică măsură scăderea acestui risc.

Incidenţa crescută a cancerelor testiculare la rasa neagră a fost asociată cu nivele mai crescute ale testosteronului la mame în timpul sarcinii.

Comportamentul sexual şi reproductiv

Caracteristicile reproductive au fost implicate în producerea unor cancere precum cele uterine, ovariene şi mamare. Aceste cancere sunt mai rare la femeile cu mulţi copii, în special la cele cu sarcini la vârste tinere, faţă de femeile fără copii. Cancerul uterin este asociat cu contactele sexuale frecvente la vârste precoce şi cu parteneri diverşi. Aşa cum va fi menţionat ulterior, acestea sunt asociate unor infecţii virale transmisibile sexual precum cele cu virusurile Papilloma.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii endogeni şi ereditatea

Hormonii

Printre factorii de risc asociaţi cancerului de sân sunt incluşi: vârsta în momentul menarhei, vârsta la prima sarcină şi vârsta la menopauză. Aceste date sugerează un rol al estrogenilor şi prolactinei în apariţia cancerul mamar. Producţia acestor hormoni creşte în apropierea menarhei şi începe să descrească la femeie după prima sarcină, ceea ce probează un efect protector al sarcinii. Aceşti hormoni pot acţiona ca promotori pentru celulele iniţiate de unii carcinogeni, iar durata expunerii determină riscul femeii susceptibile de a dezvolta cancer mamar.

Estrogenii au fost utilizaţi extensiv în tratamentul simptomelor postmenopauzale şi pentru profilaxia osteoporozei. Există o asociere evidentă între utilizarea terapiei estrogenice „netamponate" cu progesteron şi creşterea riscului de cancer endometrial. Unele date sugerează că tratamentul ciclic cu doze reduse de estrogeni urmat de progestine la femeile în postmenopauză nu ar creşte riscul de carcinom endometrial.

Rolul terapiei de substituţie hormonală în cancerul mamar este controversat. Datele disponibile indică faptul că riscul asociat ufilizării pe termen scurt (mai puţin de 9 ani) a estrogenilor este minim. Un risc de 1,5–2 ori mai crescut faţă de martori apare după tratamentul continuu timp de 15-20 de ani.

Mai multe studii epidemiologice au indicat că utilizarea contraceptivelor orale nu influenţează semnificativ riscul de cancer mamar. Totuşi, se menţionează o uşoară creştere a acestui risc la unele subgrupe de femei. Acestea includ femeile care au utilizat contraceptive timp de mai mulţi ani înaintea vârstei de 25 de ani sau înaintea primei sarcini, femeile ce continuă să utilizeze contraceptive orale la vârste de peste 45 de ani, femeile cu menarhă precoce şi cele cu istoric familial de cancer mamar.

Mai multe studii au raportat că utilizarea dietilstilbestrolului (DES) în timpul sarcinii este asociat cu un risc de circa 1,5 ori mai mare faţă de populaţia generală pentru dezvoltarea cancerului de sân. Apariţia adenocarcinoamelor vaginale la femeile a căror mame au fost tratate cu DES în cursul perioadei precoce a sarcinii cu intenţia de a preveni avortul este un alt exemplu de neoplasm indus hormonal.

Deşi utilizarea hormonilor exogeni poate fi asociată cu un risc crescut de cancer mamar, acest risc este relativ redus în comparaţie cu factorii de risc majori.

Medicaţia antiestrogenică cu Tamoxifen (blocant al receptorilor periferici ai estrogenilor) utilizată în tratamentul cancerelor mamare avansate şi precoce (ca tratament adjuvant) prezintă un risc crescut de dezvoltare a carcinomului endometrial.

La bărbat, criptorhidia este asociată cu un risc foarte crescut pentru cancerul testicular. Corectarea chirurgicală a criptorhidiei determină într-o mică măsură scăderea acestui risc.

Incidenţa crescută a cancerelor testiculare la rasa neagră a fost asociată cu nivele mai crescute ale testosteronului la mame în timpul sarcinii.

Comportamentul sexual şi reproductiv

Caracteristicile reproductive au fost implicate în producerea unor cancere precum cele uterine, ovariene şi mamare. Aceste cancere sunt mai rare la femeile cu mulţi copii, în special la cele cu sarcini la vârste tinere, faţă de femeile fără copii. Cancerul uterin este asociat cu contactele sexuale frecvente la vârste precoce şi cu parteneri diverşi. Aşa cum va fi menţionat ulterior, acestea sunt asociate unor infecţii virale transmisibile sexual precum cele cu virusurile Papilloma.

Scanned with OKEN Scanner

Cancerele moştenite (cu transmitere ereditară)

În cauzalitatea cancerelor pot fi implicate o serie de trăsături genetice. Astfel, pentru unele cancere există dovezi concludente ale participării factorului familial, în timp ce altele survin la indivizi care prezintă anumite defecte genetice care îi fac mai susceptibili la agenţii carcinogeni.

Cancerele ereditare reprezintă un mic procent din totalitatea cancerelor (1-2%), însumând aproximativ 50 de cancere. Anumite tumori prezintă o înaltă penetrabilitate familială. De exemplu, circa 40% din retinoblastoame (tumori oculare ale copilului) şi 20-40% din tumorile Wilms (tumori renale embrionare) şi neuroblastoame prezintă o transmitere autosomal dominantă. Un alt exemplu de boală ereditară cu transmitere mendeliană dominantă este şi polipoza adenomatoasă familială (PAF) cu o rată de penetranţă de 80% între membrii familiei. Cancerele de colon pot surveni la aproape toţi pacienţii cu PAF netrataţi. Aceşti pacienţi prezintă o predispoziţie crescută la dezvoltarea şi a altor tipuri de cancere precum tumori subcutanate şi osteosarcoame.

Cancerul de sân a fost de mult timp considerat ca fiind un cancer familial. Asociaţii similare au fost notate şi în cancerele ovariene. Studiile genetice au relevat asocierea cancerului de sân cu alte cancere precum cele de ovar, endometru, colon, sarcoame de părţi moi, tumori cerebrale sau leucemii. Aceste asocieri au fost explicate pe baza existenţei unor anomalii cromozomiale specifice, care determină apariţia neoplaziei la nivelul mai multor organe.

Studiile actuale au identificat în cancerul mamar şi ovarian implicarea genelor BRCA1 (localizată pe cromozomul 17) şi BRCA2 (pe cromozomul 13), implicate în repararea leziunilor ADN.

Sindromul Li Fraumeni constă în asocierea unor cancere de sân, tumori cerebrale, sarcoame de părţi moi, leucemii ce afectează membri diferiţi ai unei familii. Acestea sunt legate de pierderea (deleţia) unei gene localizate pe cromozomul 17 numită p53, cu rol în semnalarea defectelor ADN şi în inducerea apoptozei.

În 1964 Miller şi colaboratorii au descris asocierea dintre tumora Wilms şi alte defecte congenitale precum aniridia, hemihipertrofia, retardul mintal, anomalii genitourinare asociate indicând posibilitatea transmiterii ereditare a acestor neoplasme. Studiile citogenetice au relevat o deleţie a braţului scurt al cromozomului 11, sugerând prezenţa la acest nivel a unei gene supresoare.

Tumorile cerebrale sau leucemia acută mieloblastică pot apare pe fondul unei neurofibromatoze de tip 1 sau 2 ca urmare a alterării unei gene situate pe cromozomul 17, respectiv 22, ce intervine în transmiterea mesajelor intracelulare.

Sindromul neoplaziilor endocrine multiple însumează cancere tiroidiene sau ale insulelor pancreatice asociate cu feocromocitoame, hiperplazii de paratiroidă şi adenoame hipofizare, fiind determinat de alterări ale genei codante a unui receptor membranar al factorilor de creştere.

Ataxia-telangiectazia este un sindrom caracterizat prin incapacitate de reparare a leziunilor ADN, manifestat în plan clinic prin ataxie cerebeloasă, telangiectazie cutanată şi apariţia de limfoame maligne. O alterare genică similară stă la baza sindromului numit xeroderma pigmentosum ce determină o susceptibilitate crescută de apariţie a cancerelor cutanate.

Afecţiunile genetice moştenite, care pot determina predispoziţie pentru afecţiuni maligne, numite de aceea şi sindroame preneoplazice ereditare (în care aproape 10% dintre pacienţi dezvoltă cancere), pot fi clasificate în următoarele categorii:

- sindroame hamartomatoase: neurofibromatoza multiplă, boala von Hippel-Lindau, exostoza multiplă, sindromul Peutz-Jeghers;

Scanned with OKEN Scanner

- genodermatoze: xeroderma pigmentosum, albinismul, epidermodisplazia veruciformă, sindromul Wermer sunt sindroame genetice cu transmitere dominantă şi cu predispoziţie pentru melanomul malign cutanat;
- sindroame cu fragilitate cromozomică: sindromul Bloom, anemia aplazică Fanconi, sunt afecţiuni autosomale recesive cu predispoziţie pentru leucemii;
- sindroame de imunodeficienţă cu predispoziţie primară la limfoame: sindromul Wiscott-Aldrich, sindromul ataxie-telangiectazie.

Concluzii

Studiile epidemiologice au demonstrat că factorii de mediu concretizaţi în aşa-numitul „stil de viaţă" determină 80% din totalitatea cancerelor. De aici concluzia că aceeaşi proporţie de cancere ar putea fi prevenite.

Bărbatul „ideal" nu trebuie să bea sau să fumeze, trebuie să mănânce alimente sărace în grăsimi dar bogate în fibre vegetale, fructe proaspete şi legume, să evite consumul neraţional de medicamente şi examenele radiologice prea dese, precum şi expunerea excesivă la soare.

Femeia „ideală" va trebui să urmeze aceleaşi recomandări şi sugestia de a avea măcar o sarcină la vârstă tânără (sub 30 de ani) şi de a nu avea relaţii sexuale cu parteneri multipli.

Având în vedere că poluarea atmosferică nu poate fi evitată în totalitate (de altfel este responsabilă numai de 2% din totalul cancerelor) şi că alţi factori necunoscuţi (inclusiv cei genetici) determină circa 4% din cancere, se presupune că s-ar putea descreşte mortalitatea prin cancere cu circa 84% prin simple acţiuni de profilaxie individuale.

Scopul principal al epidemiologiei este de a furniza informaţiile necesare pentru prevenţie. Pentru acele cancere asociate cauzelor incluse sub numele de „stil de viaţă", factorii de risc cunoscuţi nu sunt suficient de bine caracterizaţi pentru a permite măsuri preventive eficace. Este important a se recunoaşte că identificarea cauzelor unui cancer dat nu este suficientă prin ea însăşi pentru a justifica eforturile preventive. Educaţia (atât a profesioniştilor cât şi a publicului larg) asociată cu eforturi susţinute de prevenţie sunt măsurile recomandate chiar şi în cazurile când cauzele nu sunt bine cunoscute.

Bibliografie selectivă

1. Daly – Schweitzer N. - Cancérologie clinique, Masson, Paris, 1998.
2. Larra F. - Manuel de Cancérologie, Ed. Doin, Paris, 1989.
3. Ruddon W.R. - Cancer biology, 3th edition, Oxford University Press, New York, 1995.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4

ETIOPATOGENIA CANCERELOR. CARCINOGENEZA

Cancerul poate fi considerat ca o alterare a sistemelor care controlează şi reglează diviziunea celulară, rezultând generaţii de celule cu modificări progresive ale fenotipului care se multiplică continuu şi anarhic. Ca urmare, problema esenţială a oncologiei o constituie elucidarea mecanismelor prin care celula normală este transformată în celulă malignă, scăpată de sub controlul proliferării normale şi a limitării teritoriale.

Carcinogeneza este definită ca fiind ***procesul stadial de achiziţionare de către celulă a unor proprietăţi care permit fenotipul malign (proliferarea necontrolată, invazia locală şi metastazarea) sau cascada de evenimente ce conduc la transformarea unei celule normale, adesea o celulă clonogenică (celula stem), la cancer.***

Dezvoltarea fenotipului malign este rezultatul unor interacţiuni multiple între diverşi factori exogeni şi endogeni (genetici, hormonali, imunologici şi metabolici).

Carcinogenul poate fi definit ca ***agentul a cărui administrare determină la animalele de experienţă o incidenţă semnificativ crescută statistic a neoplaziilor, de unul sau mai multe tipuri histologice, faţă de animalele care nu sunt expuse la aceşti carcinogeni.*** Studiile epidemiologice au dovedit că apariţia neoplaziilor este rezultatul agresiunii unor agenţi carcinogeni care pot fi chimici, fizici şi virali, asociaţi în măsură mai mare sau mai mică cu acţiunea factorilor endogeni.

Carcinogeneza chimică

Carcinogenii chimici sunt cunoscuţi că afectează ADN-ul celular şi induc mutageneza în anumite condiţii. Deşi din secolul XVIII s-a descoperit faptul că organismul expus la factori chimici complecşi poate dezvolta cancer, doar după 75 de ani au fost obţinute modele animale pentru studiul carcinogenezei. Prima observaţie ce a permis asocierea unei substanţe chimice cu un cancer a fost făcută de John Hill care în 1761 a sesizat o frecvenţă crescută a cancerului nazal la cei ce prizau tutunul. În 1779, Percivall Pott comunica o incidenţă crescută a cancerului de scrot la persoanele care în copilărie au fost coşar. 100 de ani mai târziu, von Volkmann în Germania şi Bell în Scoţia au observat cancere de piele la muncitorii a căror tegumente au venit în contact cu taninul sau cu uleiul de parafină (ce conţin hidrocarburi policiclice aromatice). În 1895, Rehn a raportat dezvoltarea cancerelor de vezică urinară la muncitorii din industria coloranţilor din Germania. În 1915 Yamagiwa şi Ichikawa au indus cancere de piele la iepuri prin aplicarea repetată pe pielea urechii acestora a gudronului. Această observaţie şi altele similare au dus la căutarea agentului activ din praful de cărbune, fiind astfel identificate hidrocarburile policiclice aromate (HAP).

Inducţia altor tumori de către alte substanţe chimice şi hormonale a fost descrisă în 1930, inclusiv inducţia tumorilor de ficat la şoareci şi şobolani cu 2,3-naftilamină (Hueper Wiley şi Wolf) şi a cancerului mamar la şoareci masculi prin administrare de estrogeni. Lista carcinogenilor cunoscuţi a fost lărgită după 1940 prin descoperirea carcinogenicităţii 2-acetilaminofluorenului, hidrocarburilor policiclice aromatice, uretanului, sărurilor de beriliu şi a agenţilor alkilanţi.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele de acţiune ale carcinogenilor chimici

Carcinogenii descoperiţi până în prezent se prezintă ca o varietate de structuri chimice fără similitudini aparente.

Majoritatea carcinogenilor chimici trebuie mai întâi să sufere metabolizarea de către organism pentru ca ulterior aceşti metaboliţi chimici activi să reacţioneze cu ADN-ul, ARN-ul şi proteinele celulare.

Cea mai mare parte a *xenobioticelor* (substanţe chimice nealimentare provenite din mediul exterior, inclusiv carcinogenii chimici) sunt puţin solubile în apă şi nu pot fi eliminate direct de către rinichi. Excreţia xenobioticelor depinde de metabolizarea acestora care comportă în general două etape de metabolizare:

I. Etapa de activare - au loc o serie de reacţii chimice numite reacţii de fază unu care constau în oxidarea substanţelor chimice, fenomene ce se petrec cu ajutorul enzimelor oxidative ale sistemului citocromilor P-450. În cursul acestor reacţii iau naştere produşi activi intermediari (precum epoxizii) care vor realiza legături covalente cu ADN-ul celular.

II. Etapa de metabolizare (de conjugare) - în care are loc transformarea substanţelor oxidate anterior în derivaţi glucuronid şi sulfat sau conjugarea cu acid mercaptopuric, compuşii rezultaţi fiind apoi rapid eliminaţi. Nivelul acestor enzime este controlat de mecanisme genetice. Distribuţia cancerelor la nivelul diferitelor organe reflectă atât nivelul acestor enzime în ţesuturi cât şi nivelul expunerii la carcinogenii chimici. La om există o puternică variabilitate individuală a activităţii acestor enzime, ceea ce indică un polimorfism genetic al metabolismului care se manifestă prin faptul că numai o anumită proporţie a indivizilor expuşi la agresiunea xenobiotică vor dezvolta o neoplazie. Susceptibilitatea individuală pentru diverse cancere a putut fi corelată cu unele particularităţi metabolice. Exemplu este relaţia dintre degradarea debrisoquinei (medicament antihipertensiv utilizat în anii '60 în SUA) şi riscul pentru cancerul pulmonar. Indivizii cu o metabolizare lentă a debrisoquinei (proces controlat de enzimele sistemului citocromilor P-450) prezintă o probabilitate de 6 ori mai redusă faţă de cei cu metabolizare rapidă. Un aspect asemănător a fost descris şi în cancerele de sân şi colorectale la care apare un exces de tumori printre indivizii cu o metabolizare rapidă a arilaminei.

Rolul normal al enzimelor ce acţionează în carcinogeneza chimică este de a converti componentele străine, lipofile care s-ar acumula în organism, în forme hidrofile ce pot fi rapid excretate. În tendinţa de a crea compuşi hidrofili, enzimele implicate în metabolismul xenobioticelor se comportă ca „o sabie cu două tăişuri". Astfel, în timp ce pe de o parte, activarea metabolică este esenţială pentru epurarea componentele toxice, pe de altă parte metaboliţii generaţi sunt înalt reactivi şi determină leziuni celulare.

Dintre substanţele cu rol carcinogen confirmat amintim:

- 2-acetilaminofluorenul (AAF) care este convertit metabolic către un carcinogen mult mai potent metabolic: N-hidroxi-AAF care este mutagen;
- Hidrocarburile policiclice aromatice (HAP) care sunt descompuse metabolic până la stadiul de epoxizi la nivelul inelului K;
- Alte amine aromatice precum nitrozamidele şi nitrozaminele (de exemplu N-metil-N-nitrozureea şi metil-N-nitro-N-nitrozoguanina) sunt transformate direct în specii alkilante specifice prin reacţii chimice, la pH tisular normal. Componentele N-nitrozo induc tumori într-o varietate de ţesuturi, inclusiv la locul de aplicare.

Excepţia de la activarea metabolică expusă anterior o prezintă unele substanţe numite agenţi alkilanţi (care eliberează radicalul alkil în mediul solubil) precum azot muştarul (mecloretamina) sau nitrozureea, care sunt electrofile „per se" şi capabile să reacţioneze covalent cu ADN-ul fără a necesita metabolizare celulară.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi carcinogenii se pot lega de diferite zone ale ADN-ului sau acelaşi agent poate produce mai multe tipuri de legături, tipul leziunilor ADN este destul de caracteristic pentru a identifica carcinogenii implicaţi.

Principalul sediu de legare este la nivelul poziţiei O_6 al guaninei, situs implicat în împerecherea bazelor, ceea ce duce la erori de cuplare în momentul replicării ADN. Un alt situs de legare preferenţial este cel al aminelor aromatice la nivelul C_8 al guaninei, care determină distorsiuni în orientarea spaţială a catenelor ADN. Natura mutaţiilor reflectă specificitatea chimică a cancerigenilor şi, în acelaşi timp, o anumită genă poate prezenta mutaţii diferite în funcţie de cancerigenii implicaţi în producerea unor tumori specifice.

Carcinogeneza chimică - proces multistadial

Studiile experimentale privind carcinogeneza la şoarece au demonstrat că acest proces decurge în două etape: iniţierea şi promoţia, în funcţie de răspunsul animalului la administrarea independentă sau secvenţială.

Carcinogenii chimici necesită obişnuit administrări repetate la animal pentru a produce tumori experimentale. O trăsătură caracteristică a carcinogenezei este ***perioada de latenţă*** dintre momentul aplicării agentului şi apariţia tumorii. Perioada de latenţă este invers proporţională cu doza zilnică şi doza totală a carcinogenilor necesare pentru a induce tumori hepatice (1g în fiecare caz). Aplicările repetate pe pielea şoarecelui a carcinogenului chimic precum benzpirenul determină apariţia tumorii, în timp ce o singură aplicare a carcinogenului este ineficace. Dacă o singură aplicare de carcinogen este însoţită de aplicări repetate ale unei substanţe necarcinogene dar „promotoare" (precum uleiul de croton sau esterii de forbol), se obţin rapid tumori. Prima substanţă cunoscută ca fiind promotoare a fost esterul derivat din planta croton. Tratamentul cronic cu acest agent în absenţa unui tratament iniţial nu determină o creştere a frecvenţei tumorilor.

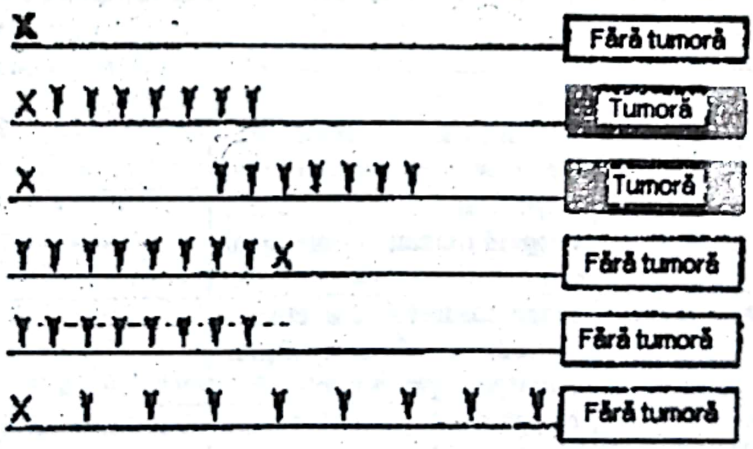


Figura 4.1. *Demonstrarea experimentală a stadiilor de iniţiere şi promoţie în carcinogeneza cutanată la şoarece (Pitot):*
X - aplicarea iniţiatorului (hidrocarburi policiclice)
∇ - aplicarea promotorului (ulei de croton)

În urma acestor experimente pe pielea de şoarece, ficatul de şobolan şi utilizând şi alte modele, s-a ajuns la concluzia că intervalul de timp dintre administrarea carcinogenului şi apariţia tumorii poate fi împărţit în două etape distincte:

Scanned with OKEN Scanner

• ***Iniţierea*** este primul stadiu, care rezultă din administrarea directă a carcinogenului chimic. Iniţierea este *procesul rapid ireversibil prin care se produc modificări „discrete" dar permanente ale ADN–ului celular sau alterarea ireversibilă a structurii genetice a unei celule, rezultând o celulă cu potenţial evolutiv spre o clonă malignă*. Dată fiind abundenţa agenţilor iniţiatori din mediul extern (alimentari, chimici, fizici) sau intern (hormoni, particularităţi metabolice) apariţia uneia sau mai multor celule iniţiate devine o posibilitate evidentă în toate ţesuturile cu rată crescută de proliferare, fiind necesară cel puţin o mitoză pentru „fixarea" unei leziuni.

• ***Promoţia*** este al doilea pas al carcinogenezei. Promoţia este *procesul prin care celula iniţiată dobândeşte capacitatea de diviziune selectivă şi de expansiune clonală prin dereglarea creşterii şi diferenţierii*. Cu alte cuvinte, promoţia este procesul în care este stimulată formarea tumorii în ţesuturile ce au fost expuse în prealabil la un agent „iniţiator". Spre deosebire de iniţiere, promoţia implică o serie de modificări celulare şi tisulare ce au loc în cursul perioadei de latenţă şi care sfârşesc prin naşterea unei celule autonome. Agenţii promotori sunt complet lipsiţi de activitate cancerigenă sau mutagenă, dar când sunt administraţi în asociere cu cocarcinogenii efectul este sinergic. Trebuie amintit că hormonii, şi în special estrogenii, exercită acţiuni promotoare şi nu de iniţiere.

În teoria carcinogenezei generale este implicat şi un al treilea timp numit **progresie**, în care celulele formează progresiv o tumoră malignă.

Aceste stadii ale carcinogenezei au fost identificate şi în alte ţesuturi decât pielea de şoarece (ce a devenit un model al evoluţiei tumorale în trepte) precum: ficatul, colonul, vezica urinară şi pulmonul.(tabel 4.1).

INIŢIEREA	PROMOŢIA	PROGRESIA
Ireversibilă, „cu memorie"	Reversibilă, non-aditivă	Iniţial reversibilă şi influenţată de factorii de mediu, apoi ireversibilă
Originea într-o celulă stem		Modificări morfologice distincte
Diviziunea celulară necesară pentru „fixarea" leziunilor	Dependentă de administrarea substanţei promotor	
Posibilitatea apariţiei spontane	Dependentă de factori exogeni sau endogeni promotori	
Fără răspuns sau prag maxim	Prag măsurabil, dar efectul depinde de doza agenţilor iniţiatori şi promotori	
Manifestarea leziunilor depinde de condiţiile ulterioare de promoţie	Neoplasmul promovat este identificabil	Tumori benigne sau maligne

Tabelul 4.1. *Caracteristicile biologice ale stadiilor preclinice ale carcinogenezei*

În prezent, cele mai multe informaţii privesc: iniţierea, promoţia şi progresia. Recent, în procesul carcinogenezei au fost incluse şi alte etape (în total 6-7) precum: creşterea, conversia şi propagarea.

Creşterea este etapa care ar urma iniţierii ca un stadiu de creştere sau expansiune clonală a celulelor iniţiate, diferit de promoţie; informaţiile detaliate despre acest stadiu nu sunt încă disponibile.

Scanned with OKEN Scanner

Conversia este stadiul ce ar succeda promoției, prin care mici grupuri de celule clonale, potențial reversibile își încep evoluția ireversibilă către malignitatea clinică; conversia este puțin dependentă de factorii externi. În prezent, acest stadiu este încă în domeniul ipotezelor datorită puținelor date disponibile.

Propagarea urmează conversiei și este caracterizată prin creșterea clonală expansivă a unor mici grupuri de celule maligne restante în anumite țesuturi. Factorii de mediu par să joace un rol minor în cadrul acestui proces, ce este mai curând dependent de prezența sau absența unor factori interni ai gazdei (ex. estrogenii în cancerul mamar). Timpul de propagare poate dura de la câteva luni la câțiva ani de evoluție. În cadrul acestui stadiu, celulele maligne pot crește de la 1.000 la 1.000.000 celule, număr totuși prea mic pentru a putea fi puse în evidență de mijloacele disponibile actual.

Carcinogenii chimici sunt identificați prin capacitatea lor de a determina tumori maligne după administrare. Substanțele care acționează atât ca inițiatori cât și ca promotori sunt numiți *carcinogeni compleți*.

Carcinogenii chimici interacționează cu ADN-ul celular din celulele țintă prin producerea unor legături covalente. Modificările ce se produc pot deveni ireversibile atunci când mecanismele genetice normale de reparare ale ADN-ului celular nu își îndeplinesc funcția. Astfel, unele forme de leziuni ale ADN-ului pot fi reparate prin unul sau mai multe procese ce joacă un rol protector important în fața efectelor carcinogenilor chimici. Mecanisme precum: excizia leziunilor ADN înaintea replicării, recombinarea materialului lezat și reparările postreplicare sunt numai câteva din mecanismele propuse. De exemplu, leziunile ADN produse de către acetilaminofluoren sunt reparate prin mecanisme de „excizie", în timp ce leziunile determinate de benzpiren sunt reparate postreplicare. Posibilitatea ca în urma inițierii leziunile să devină „permanente" face necesar ca celulele alterate de carcinogeni să parcurgă un ciclu de proliferare, astfel încât leziunile ADN să fie replicate înaintea reparării. Stimulii de replicare mitogeni acționează în sensul promoției acolo unde are loc stimularea selectivă către replicare a celulelor „inițiate" și inhibarea selectivă a celulelor neinițiate.

Studiile experimentale au permis delimitarea diferitelor proprietăți ale agenților inițiatori față de a celor promotori. Agenții inițiatori determină tumori dacă sunt administrați în doze suficiente, în timp ce agenții promotori nu permit transformarea malignă chiar dacă sunt administrați în doze suficiente, dar înaintea agenților inițiatori fiind însă activi un timp îndelungat după încetarea expunerii la agentul inițiator. Stimulii promotori trebuie administrați repetat și la intervale de timp scurte (doza totală nu este atât de importantă, sugerând participarea unor mecanisme reversibile). Promoția prezintă două caracteristici: reversibilitatea expansiunii clonale a celulelor inițiate și alterarea reversibilă a expresiei genice. Mecanismele celulare presupuse a acționa în „promoție" sunt:

→ Mecanisme genetice:
- Apariția unor leziuni cromozomice;
- Activarea unor protooncogene sau inactivarea unor gene supresoare;
- Alterarea nivelului de expresie a produșilor unor oncogene.

→ Mecanisme epigenetice:
- Activarea unor receptori;
- Modificări ale suprafeței celulelor;
- Tulburări ale diferențierii celulare;
- Stimularea selectivă a proliferării unor celule.

Aceste dovezi experimentale au sugerat că modificările expuse vizează o serie de puncte critice ale ADN-ului unde sunt localizate gene implicate în controlul unor funcții

Scanned with OKEN Scanner

importante ale celulei. Aceste „ţinte" sunt gene celulare normale (protooncogene) a căror expresie anormală sau al căror produs modificat determină fenotipul malign (oncogene). Protooncogenele (gene normale, ce joacă un rol bine determinant în reglarea ciclului celular şi a răspunsului la semnalele biologice externe, controlând proliferarea şi diferenţierea) sunt ţinta agenţilor chimici iniţiatori şi promotori. Această concluzie este susţinută de două categorii de argumente:

- Tumorile induse chimic în ficat, piele sau sistemul hematopoietic la şobolani sau şoareci conţin mutaţii ale protooncogenelor specifice pentru aceste ţesuturi;
- Pentru un anumit ţesut şi o anumită protooncogenă, tipul de modificare genetică observată depinde de structura chimică a carcinogenului utilizat pentru a determina tumora.

În practica clinică, cea mai frecventă agresiune chimică carcinogenă este reprezentată de fumat. Acesta este cauza majoră a peste 40% din totalitatea cancerelor (pulmonare, ORL, esofagiene, de vezică urinară şi posibil de pancreas). Consumul de alcool şi fumatul au o acţiune sinergică în determinarea cancerelor de limbă şi esofag. Fumul de ţigară şi expunerea la azbest determină inducţia cancerului bronhopulmonar.

Fumul de ţigară conţine peste 55 de carcinogeni ce au fost evaluaţi de International Agency for Research on Cancer (IARC) şi „pentru care există suficiente dovezi" atât la animalele de laborator cât şi la oameni pentru carcinogenicitate. Fumul de ţigară este un aerosol ce conţine circa 10^{10} particule/ml, format dintr-o fază gazoasă şi o fază solidă:

- Faza gazoasă (> 95%) conţine un număr crescut de nitrozamine volatile incluzând nitrozo-dimetilamina, nitrozodietilamina şi nitropirolidina. Fumul conţine carcinogeni compleţi cu rol în inducţie şi promoţie;
- Faza corpusculară conţine hidrocarburi policiclice aromatice (benzpirenul, benz-antracenul) şi nitrozamine derivate din alcaloizii de tutun: nicotina, nornicotina, analeasina şi anatiluina. Acestea sunt responsabile de acţiunea psihologică aditivă a fumatului.

Dintre multiplele componente ale fumului de ţigară, 20 de carcinogeni prezintă acţiune cert carcinogenă la animalele de experienţă şi om. Dintre acestea, hidrocarburile policiclice aromatice (HAP) şi nitrozaminele tabaco-specifice (4-metilen-nitrozamino1,3-piridil butanona [NNK]) sunt susceptibile să joace un rol major în producerea cancerelor bronho-pulmonare. Deşi nicotina prin ea însăşi nu este carcinogenică (este responsabilă pentru instalarea addicţiei la fumat), fiecare ţigaretă conţine un amestec de carcinogeni, incluzând doze reduse de HAP şi NNK, pe lângă alţi iniţiatori, promotori şi co-carcinogeni. Carcinogenii precum HAP şi NNK necesită activarea metabolică pentru a-şi exercita efectele carcinogenice; există multiple căi de detoxifiere iar echilibrul dintre activarea metabolică şi detoxifiere diferă individual ca şi configuraţia genetică a enzimelor de reparare ale AND-ului determinând riscul de cancer. Susceptibilitatea la cancer va depinde, în parte, de balanţa dintre mecanismele de activare metabolică şi detoxifiere la fumători.

Determinarea carcinogenilor chimici şi a populaţiei cu risc, se poate face prin:

- testarea carcinogenităţii;
- modele animale:
- testare pe culturi celulare tranformate – testul Ames de mutagenitate pe *Salmonella typhimurium*;
- studii epidemiologice prospective şi caz control – stabilesc natura agentului şi îl identifică în mediu;
- epidemiologia moleculară: identifică factorii de risc, măsurând expunerea la carcinogen, efectele sale biologice, susceptibilitatea la cancer şi markerii specifici.

Scanned with OKEN Scanner

Protecţia faţă de agenţii carcinogeni chimici se poate face prin: reparaţia ADN, prin genele supresoare tumorale şi/sau prin inactivarea enzimatică a carcinogenului.

TIP		MOD DE ACŢIUNE	EXEMPLE
GENOTOXICI	1. Cu acţiune directă (cancer primar)	Compus organic electronofil, interacţiune cu AND	Aziridină
	2. Procarcinogen (carcinogen secundar)	Necesită conversia prin activarea metabolică a gazdei sau în vitro la tipul I	Vinilclorid, Benzpyren, 2-naftilamine, dimetil nitrozoamine
	3. Carcinogen anorganic	Alterarea selectivă în fidelitatea replicării ADN	Ni, Cr, As
EPIGENETICI	4. Carcinogen solid	Afectează celulele şi ţesutul mezenchimal.	Folii metal, Azbest
	5. Hormoni	Alterează diferenţierea, acţionează ca promotor	Estradiol, Dietilstilbestrol
	6. Imunosupresor	Stimulează neoplasme viral-induse, transplantate sau metastatice.	Azatioprină
	7. Cocarcinogen	Creşte efectul la tipul 1 şi 2 când sunt date în acelaşi timp-conversie tip 2 în 1	Phorbol, Etanol, SO_2
	8. Promotor	Creşte efectul tip 1 şi 2 când sunt administrate succesiv	Phorbol, Fenol, Acizi biliari, Metaboliţi triptofan, Zaharine.

Tabel 4.2. *Clasele de carcinogeni chimici*

Carcinogeneza fizică

Radiaţiile ionizante şi ultraviolete (UV) sunt componente ale mediului înconjurător. Cea mai importantă caracteristică a radiaţiilor ionizante este eliberarea locală a unei cantităţi de energie suficientă pentru a determina ruperea legăturilor chimice ale moleculelor cu funcţie biologică importantă. Particulele încărcate electric precum electronii, protonii, particulele alfa sau ionii grei, pot exercita o acţiune de ionizare directă. Particulele fără încărcătură electrică precum neutronii, interacţionează cu nucleii atomilor în apropierea cărora trec împrumutându-le energia şi producând protoni, particule alfa şi fragmente de nuclei grei ce determină ionizarea. Radiaţiile X şi γ sunt radiaţii electromagnetice cu lungime de undă mică, localizate în afara spectrului vizibil. Acestea cedează o parte din energia lor electronilor orbitali şi atomilor pe lângă care trec, determinând apariţia unor electroni rapizi, capabili să inducă ionizare.

Doza sau cantitatea de radiaţii este exprimată în termenii energiei absorbite de unitatea de masă tisulară. Unitatea de măsură este Gy-ul definit ca o cantitate de energie absolută echivalentă cu 1J/1kg.

Scanned with OKEN Scanner

După natura lor, radiațiile ionizante se clasifică în:

- Radiații electromagnetice: radiațiile X și γ (cu caracteristicile enunțate anterior);
- Radiațiile corpusculare încărcate electric: protoni, particule alfa și beta. Radiațiile β sunt electroni cu viteză mare de deplasare comparabilă cu a radiațiilor electromagnetice;
- Radiațiile corpusculare neutre electric (cu masă de repaus și sarcină electrică nulă) sunt reprezentate de neutroni. Prin interacțiunea cu nucleii atomilor cărora le cedează energia, produc protoni de recul, particule alfa și fragmente nucleare grele ce vor ioniza materia.

Cancerele induse de radiații

Experiența actuală privind cancerele produse de radiații este concretizată în următoarele dovezi:

- Cancerele de piele ce survin la muncitorii care lucrează cu radiații X, cu aceleratoare de particule;
- Cancerele pulmonare documentate la muncitorii din minele de uraniu;
- Tumorile osoase dezvoltate la lucrătorii cu vopsele fluorescente pentru indicatoare luminoase, ceasuri;
- Incidența crescută a cancerelor hepatice la cei la care s-au utilizat în exces explorările radiologice, substanțele de contrast tip „Thorotrast" ce conțin thoriu care este un emițător de particule α;
- Supraviețuitorii bombardamentelor nucleare de la Hiroshima și Nagasaki care reprezintă cel mai important grup de observație în care sunt preponderente leucemia și mai multe tipuri de tumori solide;
- Incidența relativ crescută a leucemiilor la cei suferinzi de spondilită ankilopoetică ce au fost tratați prin radioterapie pentru combaterea durerii pe întreaga coloană vertebrală;
- Cancerul tiroidian raportat la copii iradiați pentru hipertrofie timică sau supuși radioterapiei pentru micoze ale scalpului;
- Incidența crescută a cancerelor mamare la femeile ce au primit tratamente radioterapice pentru mastita postpartum și la cele cu tuberculoză care au efectuat examene fluoroscopice repetate pentru urmărirea evoluției pneumotoraxului artificial terapeutic.

Experimentele pe animale ca și cele istorice umane au arătat că expunerile la radiații ionizante în doze suficiente pot determina inducerea cancerului. Susceptibilitatea diferitelor țesuturi este variată, dar riscul de cancerizare este prezent în toate cazurile; intensitatea este independentă de doză (efect stocastic). Există întotdeauna o perioadă de latență între iradiere și momentul apariției malignității. Tumorile solide prezintă perioade de latență mai lungi (continuă să apară și după 40 de ani postiradiere) în timp ce leucemiile prezintă cele mai scurte intervale de latență.

Bolile genetice asociate cu creșterea susceptibilității la cancer radioindus, ataxie-telangiectazie, cancer mamar familial, retinoblastom ereditar, sindromul carcinomului bazocelular nevoid sunt asociate cu mutațiile unei gene supresoare și risc crescut de cancere pe zonele iradiate.

Mutațiile induse de radiații pot fi în primul rând punctiforme, apoi deleții, rearanjări sau lipsa unei gene în întregime. La locusuri heterozigote autosomale pierderea unei alele în întregime are ca rezultat pierderea heterozigozității la acel locus genetic, într-un procent ridicat pentru radiațiile X și UV.

Scanned with OKEN Scanner

Radiaţiile ultraviolete (RUV)

Cancerele de piele sunt cele mai frecvente neoplazii datorate radiaţiilor ultraviolete. Pe plan mondial tumorile cutanate constituie una dintre cele mai frecvente localizări, în special în regiunile geografice cu cantităţi crescute de RUV. La grupările etnice cu pigmentare cutanată melanică crescută, incidenţa cancerului cutanat este redusă datorită efectului protector al melaninei faţă de RUV. UV solare reprezintă un factor de mediu potent care determină leziuni ale ADN-ului, inducând cancere de piele.

Studiile epidemiologice evidenţiază o relaţie puternică de cauzalitate între expunerea la RUV (în special RUV-B) şi incidenţa crescută a epitelioamelor cutanate, în special a carcinoamelor bazocelulare (incidenţă de 5-6 ori mai crescută comparativ cu tipurile scuamocelulare).

Importanţa RUV în etiologia cancerelor de piele la om a fost recunoscută încă din secolul al XIX-lea când experimentele pe şobolani şi şoareci au indicat faptul că RUV sunt prezente şi în radiaţiile solare şi sunt responsabile de cancerogeneză. Studiile pe animale au indicat că RUV (280-520nm) sunt responsabile de inducţia cancerelor de piele atunci când sunt administrate timp îndelungat.

Radiaţiile infraroşii

Radiaţiile infraroşii au fost incriminate în apariţia cancerelor cutanate prin hipertermie cronică (Khangri cancer) în Kaşmir, apărut în zona de eritem produs prin aplicarea unui vas cu cărbuni pentru încălzirea corpului.

Câmpurile magnetice şi electrice

Câmpurile electromagnetice de joasă frecvenţă au fost implicate în riscul de leucemii la cei expuşi profesional.

Mecanismele carcinogenezei radice

Cancerele umane rezultă ca urmare a activării unor oncogene sau prin deleţia unor gene supresoare de tumori. Oncogenele pot fi activate prin mutaţii punctiforme, translocaţii cromozomice sau prin amplificare genică.

Radiaţiile sunt cunoscute ca fiind foarte eficace în determinarea deleţiilor şi translocaţiilor cromozomice şi mai puţin a mutaţiilor punctiforme. Aceste mecanisme, deşi seducătoare ca posibilitate de explicare a cancerelor induse de radiaţii, nu au fost demonstrate în malignităţile umane induse de acestea.

Printre mecanismele de apărare împotriva acţiunii carcinogene a radiaţiilor se numără şi mecanismul eficient al reparării leziunilor ADN-ului. Cel mai bine cunoscut mecanism este reprezentat de mecanismul de excizie a nucleotidelor lezate. Acesta este un fenomen de tăiere şi lipire prin care bazele şi nucleotidele lezate sunt înlăturate.

Expunerea la fibre minerale (azbest)

Chrisotilul este un silicat hidratat cristalizat sub formă de fibre lungi de 150µm, utilizat în industrie ca izolant termic. S-a observat o relaţie puternică între expunerea şi apariţia de mezotelioame maligne şi cancere bronşice. Inocularea de fibre pe celule embrionare în cultură a dus la aberaţii cromozomiale, aneuploidie şi transformare malignă. Radicalii liberi hidroxilici foarte reactivi pot fi induşi de particulele ferice din fibrele fagocitate. S-a observat şi creşterea expresiei genelor *C-fos* şi *C-jun*.

Scanned with OKEN Scanner

Carcinogeneza virală

Carcinogeneza virală, demonstrată încă din 1908 de Ellermain şi Bang prin trasmiterea leucemiei aviare filtrate acelulare, a primit ulterior confirmarea epidemiologică atât în cazul limfoamelor cât şi a tumorilor solide.

Virusurile umane cu proprietăţi oncogene alcătuiesc un grup foarte eterogen. cu câteva trăsături comune precum prezenţa în structura lor a unui acid nucleic (ADN sau ARN), producerea unor infecţii permanente chiar dacă sunt în formă latentă clinic, capacitatea de a imortaliza celulele gazdă prin integrarea lor în genomul acestora.

Virusurile oncogene se pot clasifica în două mari categorii: virusuri ADN (sau oncoadnvirusuri) şi virusuri ARN (numiţi iniţial oncoarnvirusuri iar astăzi retrovirusuri oncogene). Dintre familiile de virusuri ADN descrise, patru sunt mai frecvent asociate cu cancerele umane (vezi tabelul 4.3).

FAMILIA VIRUSULUI		TIPUL	TUMORA	COFACTORI
Virusuri ADN	Adenovirusuri	2. 5, 12		
	Hepadnavirusuri	Hepatitic B (HBV)	Hepatocarcinom	Aflatoxina, alcoolul
	Alte virusuri hepatotrope	Hepatitic C (HCV)	Hepatocarcinom	
	Herpes virusuri	Epstein-Barr (EBV)	Limfom Burkitt, limfom imunoblastic, carcinom rinofaringian	Malaria, imunodeficienţe, nitroz-aminele, fenotipul HLA
		Herpetic tip 8 (HHV 8)	Boală Hodgkin, sarcom Kaposi, boală Castelman	Infecţia HIV
	Papilomavirusuri	HPV 16, 18, 33. 39 rHPV 5, 8, 17	Carcinom anogenital, Carcinom cutanat	Fumatul. Dezordini genetice
	Polyomavirusuri	BK, JC	Tumori neurale, insulinoame, mezotelioame	
Virusuri ARN	HTLV	HTLV-1 HTLV-2	Leucemie cu celule T a adultului Leucemie cu celule "păroase"	?

Tabel 4.3. *Virusuri oncogene*

Virusuri ADN

Virusurile ADN determină de regulă infecţii cu caracter litic. Rezultatul integrării genomului viral în cel al gazdei este declanşarea proliferării celulare, oncogenele implicate sunt specifice virusurilor, fără existenţa unor corespondente celulare. Acestea vor determina transcripţia unor proteine ce interferă cu funcţiile normale ale celulei (antigenul T al virusului SV40, proteinele E1A sau E1B produse de adenovirusuri).

A. Virusul Epstein-Barr

Este unul dintre primele virusuri cancerigene umane, descris iniţial de D. Burkitt în 1958 la copiii cu limfoame din Africa de Est. În 1964, Epstein şi Barr au descris prezenţa unor particule virale aparţinând familiei herpesvirusuri în liniile limfoblastice cultivate din materialul recoltat de la pacienţi. Virusul Epstein-Barr este asociat cu dezvoltarea a patru malignităţi diferite la om:

Scanned with OKEN Scanner

- Limfomul Burkitt (LB);
- Carcinomul nazofaringian (CNF);
- Limfoamele cu celule B la indivizii imunosupresaţi precum şi la cei infectaţi cu HIV;
- Unele cazuri de limfoame Hodgkin.

Există unele argumente puternice pentru asocierea EBV cu carcinomul nazofaringian. Infecţia cu EBV nu determină prin ea însăşi cancerul. În întreaga lume, peste 90% din populaţie poate fi infectată cu EBV înaintea vârstei adulte. În unele ţări endemice, ratele de incidenţă se apropie de 100%. În ţările în curs de dezvoltare, infecţia cu EBV apare concomitent sau ulterior malariei, inducând proliferarea limfocitelor B şi o stare de imunodeficienţă ce este în relaţie cu transformarea malignă şi progresia tumorală. Există şi o alterare cromozomică constantă care implică genele imunoglobulinelor localizate pe cromozomul 14 ce sunt translocate la nivelul secvenţelor adiacente sau în interiorul locusului c-myc de pe cromozomul 8. Dovezi similare sugerează o asociere între infecţia EBV şi inducerea unor limfoame B sau unele subtipuri de boală Hodgkin la indivizii imunodeprimaţi, deşi rolul EBV rămâne să fie precizat.

B. Virusul hepatitic B (VHB)

Dovezile epidemiologice susţin cu tărie o legătură între infecţia cu HBV şi carcinomul hepatocelular. Evidenţe pentru rolul etiologic HBV în hepatom sunt:

1.HBV poate fi identificat în majoritatea cancerelor hepatice la pacienţii din zonele geografice endemice. Rata de purtător a HBV (HBs Ag) se suprapune pe incidenţa geografică a carcinomului hepatocelular. În ariile geografice unde infecţia cu HBV este endemică (precum Taiwan, Senegal, Africa de Sud, Honk Kong, China şi Filipine) incidenţa hepatocarcinomului este crescută faţă de ţările unde infecţia cu HBV este mai puţin frecventă. Carcinomul hepatocelular survine obişnuit după decade de la infecţia cronică hepatică cu HBV care induce leziuni hepatice urmate de regenerare.

2.Relaţia strânsă în studiile case-control între infecţia HVB şi non-hepatocelular.

3.Studii prospective: riscul relativ de carcinom hepatocelular pentru purtătorii de HBV comparativ cu populaţia generală (40-50%).

4.Mare risc de malignitate în cirozele datorate HBV; infecţia precede carcinomul hepatocelular.

5.Displazia hepatocelulară ca modificare premalignă este asociată cu ciroză macronodulară şi caracterul de purtător de HBs Ag.

6.Prezenţa ADN-ului viral, HBV integrat în celula tumorală.

7.Producerea de HBs Ag de celula tumorală în cultură.

8.HBV-like virusuri se găsesc la animale, dar numai unele fac carcinom hepatocelular.

9.Există un număr crescut de ţări în care introducerea vaccinării împotriva HBV ar putea determina o scădere a incidenţei hepatocarcinoamelor, fapt ce va putea fi probat de studiile epidemiologice viitoare.

C. Papiloma virusurile umane

Într-o clasă de papiloma virusuri (HPV) ce joacă un rol patogen în cancerele umane au fost identificate peste 60 de subtipuri genotipice care au fost asociate strâns cu cancerul cervical (precum HPV 16 şi 18). Dovezile pentru această asociere rezidă din următoarele argumente:

- ADN-ul viral al HPV este evidenţiat în 90% din cancerele cervicale;
- În majoritatea cazurilor un fragment de ADN viral este integrat în genomul gazdei.

Scanned with OKEN Scanner

Virusurile HPV au tropism crescut pentru celulele epiteliului scuamos, iar diferitele tipuri de HPV au specificitate pentru diferite situsuri anatomice. Această capacitate a HPV de a prolifera într-un situs anatomic particular poate reflecta o interacțiune specifică între factorii genetici reglatori și cei virali implicați în transcripție.

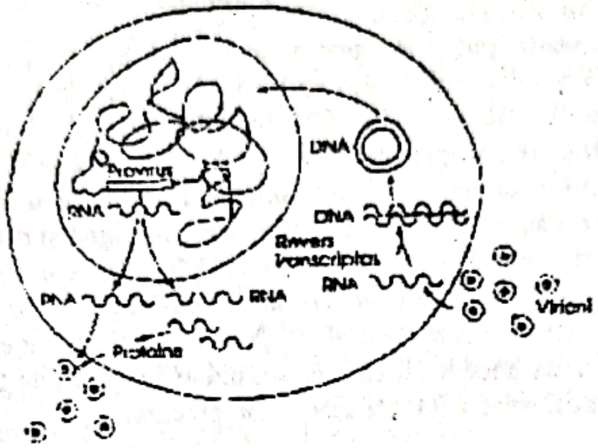


Figura 4.2. *Replicarea retrovirusului*

Virusuri ARN (retrovirusuri umane)

Aceste virusuri alcătuiesc un grup vast care are drept caracteristică activarea reverstranscriptazei, enzimă implicată în transcrierea copiei lanțului ARN monocatenar viral într-un provirus ADN ce se integrează apoi în genomul celulei infectate. Mecanismele cancerogenezei virale au fost elucidate inițial după studiul retrovirusurilor. Acestea includ 3 familii: *Oncovirusurile* (HTLV-1 și 2). *Lentivirusurile* și *Spumavirusurile*.

Modul lor de acțiune este genetic, prin integrare în genomul celulei. Replicarea retrovirusurilor se face prin reverstranscriptază (ADN polimeraza) dependentă de ARN care va transcrie informația virală sub formă de ADN. Ulterior genomul viral se integrează în cel al gazdei, în mod semirandomizat, persistând sub formă de provirus. Retrovirusurile nu determină de regulă uciderea gazdei (HIV este o excepție) și numai rareori o transformă tumoral.

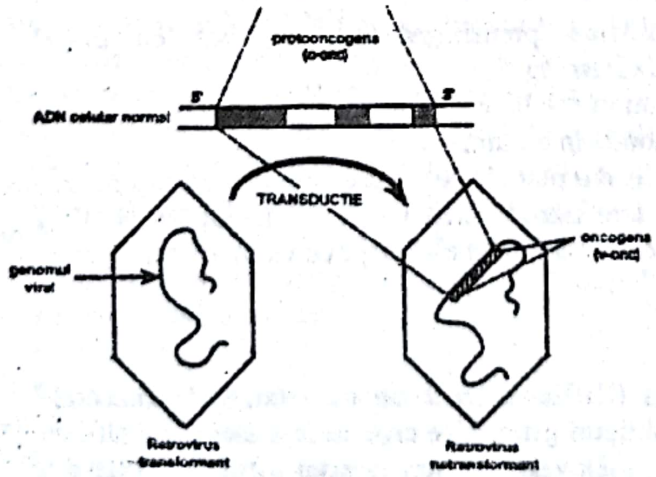


Figura 4.3.
Activarea virală a protooncogenei

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele posibile de oncogeneză sunt:

a) direct, în cazul virusurilor acut transformante, clasa I (sarcom Rous), care posedă oncogene (v-onc) şi care produc rapid cancerizarea. Acţiunea directă a retrovirusurilor se bazează pe mecanismul de transfer (transducţie) a oncogenelor virale ce determină dobândirea fenotipului malign de către celula infectată. De regulă, oncogena înlocuieşte una sau mai multe gene virale esenţiale, astfel că aceste virusuri au o replicare deficitară. Pentru replicare ele necesită infectare simultană cu un virus helper, cu replicare competentă, care să suplinească funcţia lipsă.

b) indirect, la virusurile lent transformante, (clasa a II-a, HIV, HTLV) cu perioada de latenţă mare, de ani, când virusul se inseră aproape de o oncogenă celulară pe care o activează. Mecanismul activării indirecte (cis) la retrovirusurile lent transformante este mutageneza inserţională (promotor/enhancer insertion). Aceste virusuri nu transformă celulele din culturi de ţesuturi. Mutageneza inserţională acţionează prin promovarea şi facilitarea inserţiei, cedează factori ce stimulează LTR (Long Terminal Repeats) viral, care promovează transcrierea genei C-onc şi deci, expresia directă a genei de 15-100 ori mai mare decât nivelul normal.

c) transactivarea retrovirusurilor, mecanism valabil pentru HTLV I (infecţie frecventă în sudul Japoniei); celulele T poartă markerul CD4. Activarea transcripţiei virale este realizată de proteina Tax care, concomitent interferează transcripţia unor factori celulari Tax, determină supresia genei IL-2 şi a receptorilor pentru IL-2, ducând la o stimulare autocrină, necontrolată a celulei.

La om, singurele retrovirusuri cunoscute cu acţiune cert carcinogenă sunt:

• Virusul leucemiei umane cu celule T tip 1 (HTLV-1). Acest virus a fost identificat în limfocitele T stimulate cu interleukină-2 (IL-2) şi la pacienţii cu leucemii şi limfoame T ale adultului. Aceste afecţiuni au constituit prima dovadă că un retrovirus poate determina o neoplazie la oameni. Virusul se transmite pe linie verticală şi orizontal prin alăptare, transfuzii de sânge şi contact sexual. Leucemia cu celule T a adultului este endemică în insulele Fuji şi Caraibe unde infecţia interesează 5-10% din populaţie. Leucemia acută cu celule T survine la 20-30 de ani de la infecţia primară, perioada de latenţă fiind de 10-40 de ani. Numai 25-30% din indivizii infectaţi cu HTLV-1 fac leucemie acută. O relaţie cauzală între HTLV-1 şi leucemia cu celule T a adultului (ATL) a fost evidenţiată iniţial prin studiile epidemiologice ce au demonstrat concentrări în anumite zone geografice, fapt ce a presupus şi intervenţia unui agent infecţios.

• HTLV tip 2 (1982). Cele două tipuri de genom viral codifică o proteină virală „core" similară, numită p24 şi prezintă un mecanism comun de activare genică indicând apartenenţa la aceeaşi familie. Virusul leucemiei umane cu celule T tip 2 (HTLV-2) infectează la om limfocitele T şi B. Este un agent presupus a fi implicat în etiologia leucemiilor cu celule păroase (hairy cell leukemia) cu linie celulară T. Prezintă analogie structurală cu HTLV-1 în proporţie de 60% şi manifestă preferinţă pentru celulele T CD8+.

În concluzie, este încă dificil a afirma cu certitudine că infecţia cu virusuri ARN este clar asociată cu anumite tipuri de cancere. Cu toate acestea, chiar şi în acele cazuri în care infecţia virală pare să fie un factor predispozant, prin ea însăşi aceasta este insuficientă pentru a determina cancerul. În orice caz, există şi alţi factori ce contribuie la apariţia cancerului, care includ stimularea mitogenică specifică a celulelor, supresia răspunsului imun şi posibil şi factori genetici. Este clar că o asociere între o infecţie cu anumite virusuri oncogene, stimularea mitogenică cronică şi o stare concomitentă de deficit imun determină o probabilitate crescută de apariţie a cancerelor la om.

Trebuie remarcat că HIV care determină SIDA este, de asemenea, un retrovirus lent (lentivirus) cc infectează limfocitele T, prezentând similitudini structurale cu HTLV.

Scanned with OKEN Scanner

Virusul HIV infectează limfocitele CD4+ şi determină boala prin efectele imunosupresive. Pacienţii cu SIDA au risc crescut de a dezvolta sarcom Kaposi şi limfoame nonhodgkin. Aceste cancere survin ca urmare a efectelor supresive ale bolii SIDA şi nu ca urmare a acţiunii directe a virusului transformant, deşi pot fi observate şi unele efecte directe de tranformare celulară.

Indiferent de tipul virusului, capacitatea oncogenă a acestora este dată de posibilitatea integrării în genomul celular a materialului genetic viral. Cancerele umane nu sunt în general carcinogen-eficiente. Numeroase celule sunt infectate dar puţine vor dezvolta cancere.

Factorii genetici implicaţi în determinismul cancerelor

Teoria originii genetice a cancerului se bazează pe următoarele:

1. cei mai mulţi agenţi cancerigeni sunt mutageni;
2. capacitatea acestor agenţi de a produce cancer depinde de capacitatea enzimelor celulare de a-i converti într-o formă mutagenică;
3. modificări genetice asociate cu deficienţa enzimelor necesare pentru repararea leziunilor ADN cresc probabilitatea apariţiei cancerului;
4. bolile genetice asociate cu instabilitate cromozomială se asociază cu o incidenţă crescută a cancerului;
5. mutaţiile apărute pe linie germinală se însoţesc de cancere moştenite în mod asemănător cu alte trăsături genetice;
6. mutaţiile apărute pe o singură linie somatică mutantă se identifică în clona tumorală corespunzătoare;
7. numărul de mutaţii necesare pentru a induce apariţia unei celule maligne este de două sau mai multe;
8. cele mai multe tumori conţin oncogene mutante;
9. numeroase tipuri de virusuri pot induce tumori interferând activitatea aparatului genetic al celulei gazdă;

Unele anomalii genetice sunt iniţiatoare ale procesului neoplazic.

Cancerele ereditare

Cancerele moştenite (cu transmitere ereditară) reprezintă numai 1-2% din totalitatea neoplaziilor.

Anomaliile cromozomice prezente în celulele tumorale

- Modificări cromozomice asociate hemopatiilor maligne

În ultimii ani au fost caracterizate molecular genele localizate la nivelul punctelor de ruptură din diferite tipuri de anomalii cromozomice. Modificările cariotipice pot fi detectate în majoritatea leucemiilor. Câteva din acestea sunt enumerate în tabelul 4.4.

Boala	Anomalia	Gene implicate
Leucemia mieloidă cronică	T(9;22)(q34;q11)	ABL, BCR
Leucemia mieloblastică acută (M2)	T(8;21)(q22;q22)	ETO, AML1
Leucemia limfoblastică acută	T(10;14)(q24;q11)	HOX11, TCRD
Limfomul Burkitt	T(8;14)(q24;q32)	MYC, IGH

Tabelul 4.4 *Exemple de anomalii cromozomice de structură în leucemii şi limfoame*

Scanned with OKEN Scanner

Prima anomalie neîntâmplătoare a fost raportată de către Nowell şi Hungerford (din Philadelphia) care au evidenţiat-o în măduva osoasă a unui pacient cu leucemie mieloidă cronică în 1964. Această anomalie a fost denumită cromozom Philadelphia (Ph) şi consta într-un cromozom mic care părea a rezulta din deleţia cromozomului 22. În 1982 analizele moleculare au arătat că t(9;22)(q34;q11) determină transferul genei c-ABL de pe cromozomul 9q34 la nivelul punctului de ruptură de pe cromozomul 22q11 (vezi figura 4.4).

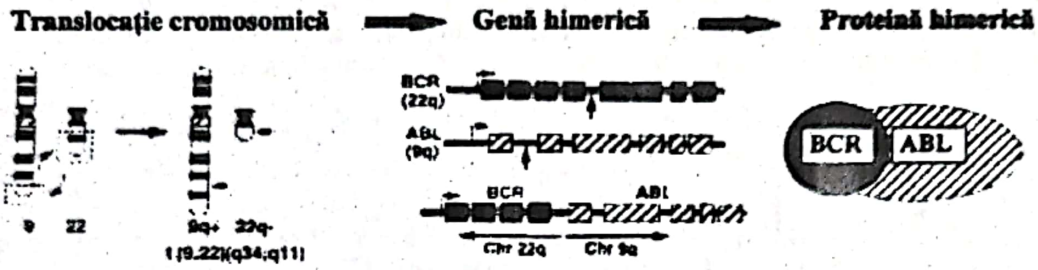


Figura 4.4. *Reprezentarea t (9;22) din LMC şi consecinţele acesteia la nivel molecular*

Această anomalie este întâlnită la aproape 100% din pacienţii cu leucemie mieloidă cronică şi este utilizată clinic pentru confirmarea diagnosticului. În cursul fazei blastice a bolii sunt observate anomalii adiţionale care includ trisomii ale cromozomilor 8 şi 19, isocromozomi 17q şi copii suplimentare ale cromozomului Ph.

- Anomalii cromozomice asociate tumorilor solide

Îmbunătăţirile recente ale metodologiei au condus la creşterea dramatică a numărului tumorilor solide care au fost analizate citogenetic. Au fost identificate câteva anomalii cromozomice specifice, iar analizele citogenetice ale anumitor tumori solide, în special cele ale ţesuturilor moi pot avea importanţă diagnostică şi prognostică. Din păcate, multe tumori prezintă anomalii cromozomice multiple care fac şi mai dificilă diferenţierea modificărilor critice. În plus, celulele tumorale care sunt expuse iradierii sau chimioterapiei prezintă adesea rearanjamente complexe. Multe tumori benigne prezintă de asemenea anomalii cromozomice specifice şi oferă posibilitatea unică de identificare a genelor implicate în dereglarea creşterii. Câteva exemple de anomalii cromozomice specifice identificate în tumorile solide sunt enumerate în tabelul 4.5.

Tumori	Anomalia	Gene implicate
Maligne		
Sarcomul sinovial	t(X;18)(p11.2;q11.2)	SSX1,SSX2, SYT
Liposarcomul mixoid	t(12;16)(q13;q11)	CHOP, FUS
Sarcomul Ewing	t(11;22)(q24;q12)	FLI1, EWS
Retinoblastomul	del(13)(q14;q14)	RB1
Tumora Wilms	del(11)(p13;p13)	WT
Benigne		
Adenom de glandă salivară	t(1;12)(p22;q15)	HMGI-C
Leiomiomul uterin	t(12;14)(q15;q24)	HMGI-C

Tabelul 4.5. *Exemple de anomalii cromozomice în tumori solide*

Scanned with OKEN Scanner

Amplificarea genică

Amplificarea genică este un fenomen observat în diferite tipuri de tumori. Ea se prezintă fie sub forma unor cromozomi minusculi (double minutes – DMs), fie sub forma unor regiuni colorate omogen (homogeneously staining regions – HSRs) aşa cum se observă în figura 4.5. DMs sunt observaţi în celulele metafazice ale multor tipuri de tumori şi reprezintă copii amplificate ale unei mici porţiuni a genomului. Într-o singură celulă tumorală pot fi găsite sute de extracopii, ceea ce conduce la o creştere a cantităţii produsului genic. Gena N-myc este amplificată în stadiile tardive ale neuroblastomului; în unele tipuri de cancere de sân sunt amplificate atât gena Erb2 cât şi myc. În general, tumorile cu amplificare genică reprezintă stadii mai avansate şi necesită tratamente mai agresive.

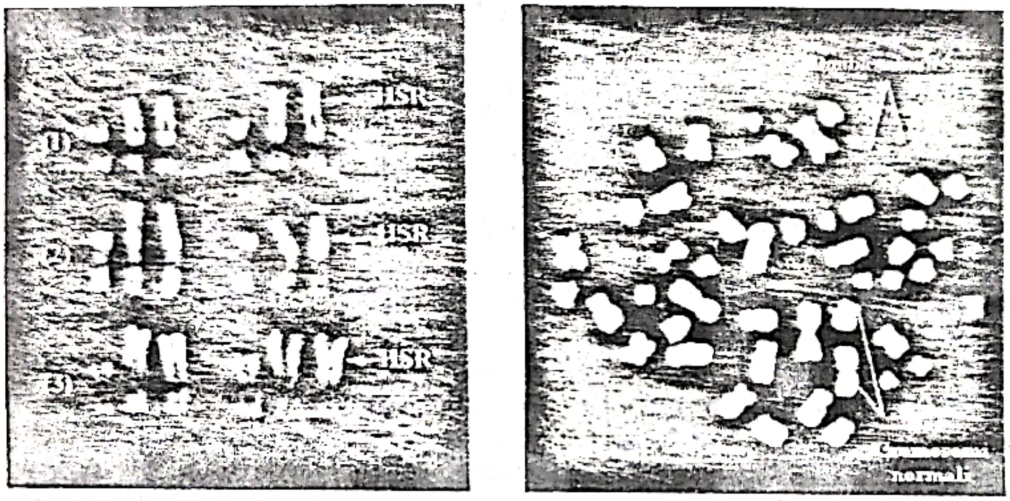


Figura 4.5 *Tipuri de amplificare a ADN*

Trăsăturile sindroamelor cancerelor familiale

Lynch afirmă că 6% din cancere sunt familiale şi în 18% din cazuri găseşte focare familiale, caracterizate prin:

- Apariţia la vârste precoce;
- Anamneză familială: posibilă transmisie mendeliană, expunere la factori de mediu asemănători;
- Concentrarea neobişnuită de tumori la membrii unei familii;
- Aspecte particulare de istoric;
- Modele de localizări specifice sindroamelor ereditare de cancer;
- Cancere primare multiple în exces;
- Cancere multicentrice în exces;
- Anamneză de avorturi spontane sau malformaţii la membrii familiei;
- Asociere de hamartoame;
- Asociere de imunodeficienţe;
- Supravieţuiri mai bune în unele forme (melanom, sân, colon) decât în cazul tumorilor sporadice.

Producerea de efecte multiple fenotipice de către o singură genă mutantă arată efectul pleiotropic al genei respective, acelaşi defect genetic determină manifestări clinice diferite la diferiţi membri ai familiei ce poartă aceeaşi genă.

Scanned with OKEN Scanner

Grupe cu susceptibilitate genetică la cancer (Peto):

A. Gr.I: risc genetic determinant de cancer peste 100 ori;

- Modificări cromozomice autosomale;
- Anomalii ale cromozomilor sexuali;
- Anomalii cromozomice structurale echilibrate în sindroame familiale.

B. Gr.II: risc de 10-100 ori peste cel al populației generale: majoritatea bolnavilor de cancer.

C. Gr.III: risc sub 10 ori.

Sfatul genetic al riscului de cancer

După o anamneză documentată a prezenței cancerului în 2-3 generații privind diagnosticul exact, vârsta la momentul diagnosticării, expuneri de mediu, asocieri de cancer, este necesară stabilirea prin examenul fizic al modificărilor ereditare ce predispun la cancer: neurofibromatoza, hamartoame, sindroame Down, Turner, Klinefelter; aceste sindroame au un mod de transmitere dominant autosomal, copiii au risc de 50% de a purta gena; penetranța acestor gene este mare, dar nu toți purtătorii vor face cancer.

S-au realizat tehnici de screening al ADN pentru identificarea genei și recomandări de prevenție pentru fiecare localizare.

Carcinogeneza agenților terapeutici utilizați în tratamentul cancerului

Tratamentele multimodale actuale cresc supraviețuirile lungi sau duc la vindecarea unor neoplazii. Vindecări au fost obținute în neoplaziile copilului, boala Hodgkin, cancer testicular, mamar, colon, col uterin. La unii supraviețuitori s-a observat, alături de complicațiile tardive ale tratamentului, apariția unor alte neoplazii primare care au fost puse în legătură cu potențialul teratogen al tratamentului aplicat anterior.

Între cauzele neoplasmelor primare metacrone se mai află predispoziția genetică, imunodeficiența, concentrarea de factori de risc diferiți la același individ sau/și acțiunea aceluiași factor pe mai multe sisteme; factori virali, boli autoimune, stimulare antigenică prelungită.

I. Radioterapia

Riscul de cancer după radioterapie în exces, apare la copii și tineri după o perioadă lungă de 5-10 ani; riscul de leucemie crește liniar odată cu creșterea dozei până la 4Gy, peste care riscul se reduce, odată cu creșterea dozei.

Iradierea glandei mamare la copii și tinere sub 20 de ani, a arătat, pentru cei iradiați cu tehnica „în manta", un risc semnificativ mai mare de cancer mamar. Observații similare s-au găsit și la riscul în exces al cancerului tiroidian și osteosarcoamelor la doze mari de radiații de peste 10Gy. Radioterapia poate acționa și ca promotor în cazul celor iradiați și supuși unor alți factori cancerigeni de mediu.

II. Chimioterapia

Cel mai frecvent s-a observat leucemia acută nelimfocitară în boala Hodgkin, după agenți alkilanți: azotiperită, azatioprin, Clorambucil, Busulfan, Melfalan, nitrosouree, streptozotocină, procarbazină, prenimustină. Acționează ca inițiator sau/și promotor; riscul crește la 2 ani după încetarea terapiei; este maxim între 5-10 ani, apoi scade. Se manifestă inițial, cel mai frecvent, ca un sindrom mielodisplazic.

Ciclofosfamida, în doze mari, a fost incriminată în apariția cancerului vezical.

Inhibitorii de topoizomerază: epipodofilotoxinele au fost implicate în efecte leucemogene la bolnavii tratați pentru cancer pulmonar, testicular. Perioada de inducție este mai scurtă, 2-3 ani după tratament. Au fost incriminate și antraciclinele.

Scanned with OKEN Scanner

Pacienţii cu boală Hodgkin au un risc crescut pentru leucemii acute nelimfocitare rezistente la tratament, limfoame nonhodgkiniene, sarcoame, cancer pulmonar şi mai puţin sân, tract digestiv, tiroidă, căi aerodigestive superioare şi melanom. Iradierea şi splenectomia în scop diagnostic cresc riscul.

Pacienţii cu limfoame nonhodgkiniene au risc crescut de leucemii acute, cancer vezical, pulmonar, melanom, renal. cerebral; acest risc creşte când s-a utilizat transplant de măduvă osoasă după chimioradioterapie anterioară.

După cancerul testicular vindecat s-au observat tumori ale testiculului controlateral, leucemii, cancere ale tractului digestiv şi urogenital, pulmonar, sarcoame; radioterapia creşte riscul.

În tumorile copilului, vindecate după tratament, riscul apariţiei unei alte neoplazii metacrone a crescut evident. În leucemia acută limfoblastică s-au observat tumori cerebrale după iradierea profilactică a encefalului.

Leucemiile acute pot apărea şi după limfoame; sarcoamele osoase în câmpul de iradiere au fost descrise după iradierea retinoblastomului. Riscul crescut de cancer tiroidian după tratarea tumorii Wilms, neuroblastomului, apare după doze de iradiere atât foarte mici (sub 2Gy), cât şi la doze mari, perioada de inducţie fiind ca şi pentru osteosarcoame lungă, de 5-20 de ani.

În cancerul mamar tratat cu chimioterapie adjuvantă CMF, s-a observat o creştere a leucemiilor acute nelimfocitare; asocierea radioterapiei poate creşte riscul de cancer pulmonar la doze de peste 10Gy pe pulmon; s-au descris, de asemenea, şi sarcoame pe sânul tratat conservator.

Metodele de prevenire a neoplaziilor terapeutice induse impun:

1.Prohibirea administrării radiaţiilor ionizante cu energie mică (ortovoltaj) sau/şi în afecţiuni benigne.

2.Înlocuirea unor scheme de polichimioterapie cu alkilanţi.

- MOPP cu ABVD sau/şi a monochimioterapiei cu alkilanţi;
- eliminarea chimioterapiei de întreţinere;
- aplicarea agentului alkilant cu antidotul (Ifosfamidă cu MESNA);
- înlocuirea cu metode neinvazive.

3.Administrarea citostaticelor în bolile nemaligne numai când nu există altă alternativă.

4.Prohibirea administrării dietilstilbestrolului (DES) în sarcină.

5.Reducerea imunosupresiei iatrogene medicamentoase.

6.Reducerea iradierii în scop diagnostic.

III. Hormonoterapia

Hormonii prepară baza pentru iniţiere sau fac promoţia pentru celulele iniţiate. Administrarea Tamoxifenului în cancerul mamar, se asociază cu risc moderat crescut de cancer endometrial. Hormonoterapia cu estrogeni în postmenopauză poate favoriza apariţia cancerului mamar şi de endometru acţionând aditiv cu obezitatea. Utilizarea contraceptivelor orale a arătat un risc mai crescut de cancer de endometru, adenoame hepatice. O relaţie a fost demonstrată între hormonii androgeni anabolizanţi şi hepatoame.

IV. Terapia imunosupresivă

S-au observat cancere transplantate de la donatorii de organe la priinitorii de transplant care sunt condiţionaţi prin terapie imunosupresivă. La primitorii de transplante se observă un exces de limfoame non Hodgkin, melanoame, hepatoame şi tumori mezenchimale (sarcom Kaposi). Limfoamele au ca trăsături speciale apariţia după primii 2 ani de la transplant, tipul B-cell şi predilecţie pentru sistemul nervos central.

Melanoamele apar pe nevi displastici precursori.

Scanned with OKEN Scanner

La bolnavii trataţi cu medicamente imunosupresive pentru afecţiuni nemaligne s-au observat limfoame, neoplasme cutanate, vezicale, hepatice; un exces de limfoame nonhodgkiniene s-au observat şi la hemodializaţi. Semnificaţia excesului unor cancere asociate cu imunosupresia poate fi pusă în legătură cu supravegherea imună; acestea operează primar în relaţie cu carcinogeneza virală, transformarea având loc imediat dacă virusul era deja prezent.

V. Alte medicamente

Au fost implicate ca având posibil potenţial cancerigen: clorocid, preparatele arsenicale per os, clofibratul, fenacetin, hidantoin, tiouracil, chinolone, griseofulvina, reserpină, fierdextran, disulfiran, zaharină, cimetidină, psoralen.

Teoriile clasice şi actuale ale cancerogenezei

În decursul timpului s-a încercat explicarea mecanismelor de producere a cancerului prin diferite teorii şi ipoteze ce pot fi grupate în patru categorii:

Teoria mutaţiei genice ce presupune că apariţia cancerului s-ar datora unor anomalii ale genelor care reglează creşterea şi diferenţierea celulară. Modificările pot fi ereditare sau pot apare în timpul vieţii sub acţiunea factorilor cancerigeni exogeni sau endogeni. Argumentele în favoarea acestei teorii erau:

- Prezenţa anomaliilor cromozomice constante în celulele canceroase din anumite tipuri de tumori, cu intensitate şi frecvenţă proporţională cu stadiul bolii;
- Asocierea frecventă a neoplaziilor cu anumite defecte genetice congenitale (de exemplu cu sindromul Down, Klinefelter sau hemopatiile maligne asociate anomaliilor cromozomice);
- Corelaţia dintre acţiunea factorilor cancerigeni şi mutagenicitate: cu cât un agent este mai mutagen cu atât devine mai mare posibilitatea de a induce un cancer (de exemplu radiaţiile ionizante).

Teoria diferenţierii aberante ce consideră originea cancerului ca fiind secundară unor tulburări funcţionale, fără modificări structurale (teoria epigenetică).

Teoria virală ce atribuie declanşarea cancerogenezei unor virusuri oncogene care, după integrarea în genomul gazdei, determină fie supresia genelor proprii, fie activarea anormală a protooncogenelor normale. Deşi importantă ca mecanism, exprimarea oncogenelor virale nu poate explica toate aspectele cancerogenezei.

Teoria selecţiei clonale în care cancerizarea este considerată ca rezultat al selecţiei unei populaţii celulare autonome şi cu malignitate crescută care cu timpul devine preponderentă. Teoria explică multe din aspectele evoluţiei cancerelor, dar ignoră rolul important al mutaţiilor care intervin în evoluţia neoplaziei.

Concepţia actuală consideră cancerogeneza ca un proces multistadial ce începe odată cu intervenţia unui anumit agent carcinogen şi cuprinde totalitatea transformărilor, de la apariţia primelor celule neoplazice, până la moartea gazdei. Procesul transformării maligne parcurge mai multe etape, fiecare dominată de factori multipli, unii genetici alţii epigenetici.

Figura 4.6. prezintă stadiile pe care le parcurge o tumoră din momentul apariţiei unei singure celule modificate până în momentul metastazării.

Scanned with OKEN Scanner

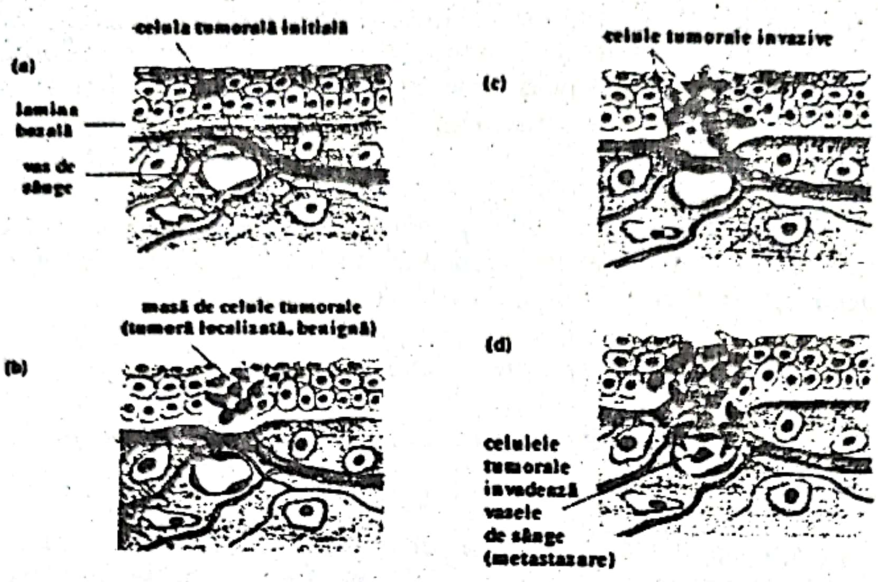


Figura 4.6. *Stadiile formării tumorale şi a metastazării (a) apariţia unei singure celule modificate în ţesut; (b) celula modificată se divide, deşi celulele din jur nu, rezultând o tumoră localizată; această tumoră este încă benignă; (c) în cursul progresiei spre malignizare tumora invadează lamina bazală; (d) celulele tumorale invadează vasele de sânge diseminând astfel la distanţă*

Procesul transformării maligne a celulei este rezumat de două teorii: teoria mutagenică şi cea non-mutagenică (epigenetică).

Teoria mutagenică consideră mutaţia somatică ca o modalitate primordială de alterare a informaţiei genetice. Numeroase observaţii au confirmat rolul modificărilor mutagenice în cancerogeneză, dintre acestea descoperirea oncogenelor şi a mecanismelor de activare ale acestora ilustrând cel mai bine această teorie.

Teoria non-mutagenetică **(epigenetică)** consideră transformarea malignă ca o consecinţă a diferenţierii anormale a celulei datorită modificării expresiei genice, fără modificarea structurii ADN.

Astăzi sunt admise ambele teorii pentru explicarea mecanismelor de transformare malignă: mutageneza explică satisfăcător fenomenele biologice caracteristice etapei de iniţiere, iar teoria non-mutagenică concordă cel mai bine cu etapa de promoţie.

Este unanim acceptat că 85-95% dintre cancere sunt datorate unor factori de origine exogenă dar nu se poate afirma că unul singur ar putea iniţia cancerul. Cancerogeneza este iniţiată de una sau mai multe leziuni (mutaţii) ale genomului, estimate la un număr variabil între 3 şi 12, în funcţie de tipul de tumoră.

Concluzia este că un cancer este multifactorial în cauzalitate, iar transformările care au loc sunt multiple şi complexe, ceea ce a dus la enunţarea teoriei evenimentelor multiple şi complexe.

Ţesutul tumoral şi fenotipul malign

Ţesutul tumoral are următoarele caractere:

- proliferarea excesivă → clinic, creştere a volumului tumoral;
- migrare anormală → clinic, invazie şi metastazare;
- variabilitate genetică → progresie şi heterogenitate tumorală cu rezistenţă la tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Organizarea țesuturilor normal proliferative cuprinde compartimentul celulelor suşă, de tranziție şi diferențiere. Țesutul tumoral datorită heterogenității proliferative a celulelor cuprinde compartimentele celulare (fig.4.7):

1. Compartimentul proliferativ P (Proliferation) - cuprinde "celule P" care sunt în ciclu, printre altele şi cele în faza S şi celule suşe clonogene sub 1%;
2. Compartimentul Q (Quiescent) cuprinde celule care nu participă la ciclul de diviziune, inclusiv G_0 şi E.;
3. Compartimentul G_0 (celule din faza G_0).;
4. Compartimentul E (End cell) – celule viabile dar care şi-au pierdut capacitatea de proliferare (celule diferențiate).

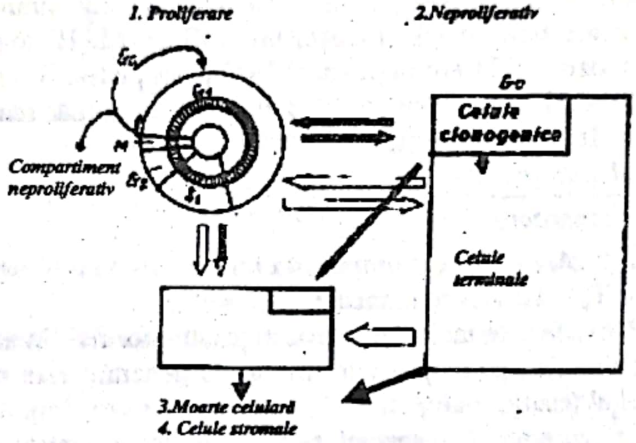


Figura 4.7. *Model al unei tumori cu 4 compartimente celulare*

Caracterizarea cineticii celulare a neoplaziilor

Parametri măsurabili sunt:

1. Numărul total de celule: $N = Np + N_q$;
2. Durata ciclului celular(T_c; T_G); durata medie a ciclului celulelor, cuprinde:
$$T_c = T_{G1} + T_S + T_{G2} + T_M$$
3. Indexul mitotic (Mi): $Mi = \frac{NM}{N}$

   NM = număr de celule în mitoză
4. Indexul de marcare pentru proporția celulelor în faza S (LI = labeling index):
$$LI = \frac{NS}{N}; \qquad LI = \frac{\lambda T_S}{T_{pot}};$$

   NS = număr de celule marcate după incubație scurtă cu ^3H timidină.
5. Fracția de creştere (GF = growth fraction) în medie în tumori sub 40% (4-80%), (Norton):
$$GF = \frac{Np}{N} = \frac{numar\ celule\ in\ ciclu}{nr.total\ de\ celule} \qquad \frac{T_S}{T_C} = \frac{NS}{Np}$$
6. Rata producerii celulare (Kprod):
$$Kprod = \frac{Mi}{T_M} \qquad Kprod = \frac{Li}{T_S}$$

7. Rata pierderii celulare K_L (Φ) (cell loss factor – CLF):

$$CLF = 1 - \frac{Ta(potential)}{T_D} \qquad Kl(\phi) = 1 - \frac{Ta(potential)}{T_D}$$

8. Timpul de dublare (T_D):

$$T_D = (GF \; T_c) - \Phi$$

Parametrii cineticii celulare în tumori

Citometria de flux măsoară automat distribuţia celulelor în ciclu. Conţinutul ADN este măsurat sub forma cantităţii de semnal fluorescent ADN per celulă.

1. Indicele de marcare – se măsoară prin marcarea cu ^{3}H-timidină şi pe baza curbei mitozelor marcate. Variază între 10-40%. Se observă pe histograma populaţiilor aneuploide trei vârfuri corespunzând G_1 precoce, G_1 şi G_2 + M. Histograma celulelor normale cu conţinut cromozomic 2n are un „peak" G_0/G_1, un platou S, urmat de un mic „peak" G_2M. Celulele tumorale sunt aneuploide, conţinând un număr mare de celule în faza S iar histograma este deplasată la dreapta.

$$T_M = T_S \frac{indexul\ mitotic}{indexul\ de\ marcare}$$

T_M = timpul de mitoză; T_S = timpul fazei S.

2. Timpul ciclului celular T_c = 12-18 ore în medie.
3. Timpul de intermitoză 6-10h este mai scurt decât în ţesutul normal (în afara regenerării şi reparării). Pentru neoplaziile hematopoietice timpul de generare este mai lung şi cel puţin la fel de lung ca cel al ţesutului normal.
4. Repetiţia timpilor de generare (în special pentru G_1 ca şi pentru G_0) este mult dispersată.
5. Relaţia între timpul de sinteză ADN (T_S) şi timpul de generare (T_G) pare să fie constant ~ 40%.
6. Timpul de dublare potenţial (T_{pot}) ia în calcul fracţia celulelor proliferative şi în G_0, dar nu ţine cont de factorul de pierdere celulară (este în medie 4,5-20 zile; rata pierderii poate fi 75-90%):

$$T_{pot} = \lambda \, TS/LI \text{ sau } \frac{\ln 2}{K_P}$$

TS = durata fazei S;
LI = indicele de marcare;
λ = factorul de corecţie pentru distribuţia populaţiei celulare în ciclu (λ=0,8).

7. Timpul de dublare al volumului (T_D) este mai lung ca T_{pot} datorită pierderii celulare:

$$T_D = \frac{\ln 2}{K_P - K_L} = \frac{0{,}693}{K_P - K_L}$$

$V = V_0 \exp(0{,}693t/T_D)$ în care V_0 este volumul tumoral la timpul t = 0;
K_P = rata constantă pentru producţia celulară;
K_L = rata pierderii celulare.

8. Mărimea compartimentului proliferativ – mai mare decât al ţesuturilor normale şi mai mare în special la tumorile cu creştere rapidă, decât la cele cu creştere lentă.
9. Tulburări ai timpilor de generare, respectiv ai duratei fazei ciclurilor, ca şi cum fracţia de creştere ar fi în relaţie cu progresia unui proces neoplazic.

Capacitatea de multiplicare a ţesuturilor normale este limitată, spre deosebire de proliferarea celor neoplazice în care celulele se multiplică nedefinit. La început, multiplicarea este exponenţială, pentru ca pe măsura creşterii masei tumorale, timpul de

Scanned with OKEN Scanner

dublare să se micşoreze prin: alungirea ciclului celular, scăderea coeficientului de proliferare, creşterea pierderilor celulare, reducerea aportului nutritiv. Creşterea tumorală depinde de fracţiunea proliferantă. La tumori de dimensiuni mici, rata de creştere şi timpul de dublare depind de procentajul de celule angajate în ciclul mitotic. În cazul tumorilor mari, rata de creştere depinde şi de numărul de celule tumorale care mor spontan şi de capacitatea de nutriţie a ţesutului. Curba de creştere este iniţial exponenţială, iar apoi, pe măsura creşterii, capătă aspect gompertzian, cu rată de proliferare scăzută, exponenţial descrescătoare, constrânsă de condiţiile locale (fig. 4.8). În realitate, este vorba de un model heterogen de creştere.

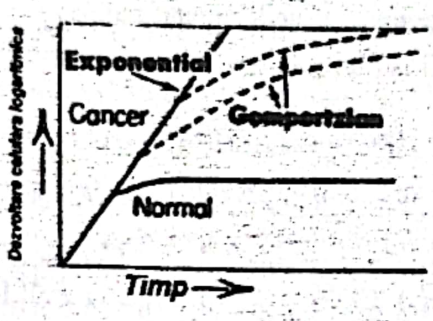


Figura 4.8. *Caracteristica creşterii tumorale: cinetica exponenţială (leucemii) şi cinetica tip gompertz (tumori solide)*
Cinetica exponenţială – linia întreruptă; cinetica gompertziană – linia continuă

Ecuaţia creşterii exponenţiale este $N = N_0 \exp\left[\left(K_p - K_L\right)\right]$, în care N_0 este numărul de celule la timpul iniţial (t=0).

Timpul de dublare mediu pentru tumorile umane este între 50-60 zile, cu variaţii mari în funcţie de tipul de tumoră (tab.4.6).

Tipul tumorii	Timpul de dublare real (zile)	Fracţia de creştere (%)	Pierderea celulară
Carcinom embrionar	27	90	94
Limfom high-grade	29	90	94
Carcinom cu celule scuamoase	58	25	90
Adenocarcinom	83	6	71

Tabel 4.6. *Parametrii de creştere tumorală*

Rata de creştere poate fi simplu legată de aşa-zisul timp de dublare efectiv al populaţiei de celule (de exemplu, TD mediu de 58 zile, cu variaţii de 27–166 zile). Metastazele au un TD mai scurt ca tumora primară. Rata de creştere a tumorii depinde de:

- componenta proliferativă (growth fraction);
- timpul de generare a celulelor proliferative;
- rata producerii celulare;
- rata pierderii celulare (cell loss).

Timpul potenţial de dublare (Tpot) este între 5-30 zile, dar se dublează la 70 zile prin intervenţia pierderii celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Tumorile prezintă rate de creştere diferite în timpul evoluţiei naturale, în aşa fel încât sunt necesare 30 diviziuni exponenţiale ale unei celule pentru a ajunge la 10^9 celule cu un volum de $1cm^3$; mai sunt necesari încă 10-15 timpi de dublare înainte de a atinge 10^{12} celule.

Faza preclinică a tumorii reprezintă 2/3 din viaţa naturală a tumorii.

În funcţie de timpul de dublare al tumorii, s-au putut stabili anumiţi indici prognostici. Cu cât acesta este mai scurt, cu atât agresivitatea tumorii este mai mare şi supravieţuirea mai redusă.

Prezenţa unei fracţii de fază S crescute sau de celule aneuploide se corelează cu o mai mare probabilitate de recidivă în carcinoamele mamare, gastrointestinale, ginecologice în contrast cu cancerele pediatrice unde aneuploidia are o influenţă pozitivă asupra prognosticului.

Bibliografie selectivă

1. Darnell J., Lodish H.- Molecular cell biology, Scientific American Book, New York, 1995.
2. Feacon E.R.- Oncogenes and tumor suppressor genes, în Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., Niederhuber J.E. (ed.)- Clinical Oncology, Churchill Livingstone, New York, 1995.
3. Mendelson J., Howley P.M., Israel M.A., Liota L.A.- The molecular basis of cancer, W.B. Sunders Company, Philadelphia, 1995.
4. Nagy V., Ghilezan N.- Curs de oncologie pentru studenţi, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, Editura Mediamira, Cluj–Napoca, 1999.
5. Ruddon W.R.- Cancer biology, 3th edition, Oxford University Press, New York, 1995.
6. Ştefănescu D., Călin G.- Genetica şi cancerul, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1997.
7. Suryanarayana V.V., Di Giovanni J.- Carcinogenesis. în Pollock RE (ed) UICC-Manual of Clinical Oncology, 7th edition, Wiley-Liss Inc., New York, 1999:19-44.
8. De Vita VT Jr. (ed.) - Cancer:Principles and practice of oncology, 6th edition. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 5

GENELE IMPLICATE ÎN PRODUCEREA CANCERULUI ŞI FACTORII DE CREŞTERE TUMORALĂ

Pentru ca o celulă normală să se transforme într-o celulă canceroasă sunt necesare în medie şase mutaţii. Rata medie a mutaţiilor este de aproximativ 10^{-6} per genă şi per celulă. Probabilitatea ca oricare celulă din cele 10^{14} ale unui organism uman să sufere cele şase mutaţii succesive este de aproximativ $10^{14} \times 10^{-36}$ sau 10^{-22}. Apariţia cancerului este explicată prin două mecanisme:

- Unele mutaţii stimulează proliferarea celulară, determinând o populaţie numeroasă de celule ţintă pentru mutaţiile următoare;
- Unele mutaţii afectează stabilitatea întregului genom determinând astfel creşterea ratei globale a mutaţiilor.

Există trei categorii majore de gene care sunt frecvent mutate în cancer:

◆ **Oncogenele.** Acestea sunt gene a căror acţiune este de a stimula proliferarea celulară. Versiunile normale, nemutante se numesc protooncogene. Versiunile mutante au o activitate excesivă sau necorespunzătoare. Sunt gene dominante şi, de aceea, mutaţia unei singure alele este suficientă pentru modificarea fenotipului celulei;

◆ **Genele supresoare de tumori** (GST). GST determină inhibarea proliferării celulare. Versiunile mutante din celulele canceroase au activitatea pierdută. Fiind gene recesive este necesară mutaţia ambelor alele pentru schimbarea comportamentului celulei;

◆ **Genele mutator.** Ele sunt responsabile pentru menţinerea integrităţii genomului şi a fidelităţii transferului informaţional. Pierderea funcţiei ambelor alele face celula susceptibilă la mutaţii ce pot apare inclusiv la nivelul oncogenelor sau a genelor supresoare de tumori.

Oncogenele

Ideea existenţei unor gene capabile să determine cancerul (oncogene) a apărut prin studiul unor tumori transmisibile la animale, a căror etiologie s-a bănuit a fi virală.

Primul virus izolat în genomul căruia a fost identificată o genă capabilă să determine apariţia unei tumori a fost *virusul sarcomului aviar* descris de P. Rous în 1911. Acesta a evidenţiat un sarcom transmisibil la puii de găină fie prin injectarea celulelor tumorale, fie prin injectarea unui filtrat tumoral acelular. Agentul cauzal s-a dovedit a fi un virus ARN, numit ulterior virusul sarcomului Rous (SV_{40}).

Studiul retrovirusurilor rapid transformante a permis identificarea a peste 50 de oncogene numite şi oncogene virale (v-onc).

A devenit însă rapid evident că celulele tumorale neinfectate viral au corespondente pentru toate oncogenele retrovirale, acestea fiind denumite oncogene celulare (c-onc). S-a ajuns astfel la concluzia că retrovirusurile tumorale reprezintă doar vectori pentru aceste oncogene.

Pasul următor a fost evidenţierea existenţei în toate celulele normale a unor gene asemănătoare oncogenelor care au fost denumite *protooncogene*. S-a arătat însă că protooncogenele nu sunt doar simpli precursori ai oncogenelor; ele îndeplinesc roluri esenţiale în desfăşurarea activităţilor celulare normale, conversia lor în oncogene nefiind decât un eveniment accidental.

Scanned with OKEN Scanner

GENELE IMPLICATE ÎN PRODUCEREA CANCERULUI

Protooncogenele sunt secvenţe ADN care codifică proteine localizate în diferite compartimente celulare, ce intervin în reglarea desfăşurării ciclului celular, în procesele de creştere şi diferenţiere celulară (figura 5.1). Ele sunt active mai ales în cursul embriogenezei iar după naştere rămân active în ţesuturile cu proliferare intensă. Ocazional, prin intervenţia unor factori activatori, protooncogenele se transformă în oncogene.

Oncogenele, pot fi deci definite ca gene a căror expresie anormală sau a cărui produs alterat determină producerea fenotipului malign.

După activitatea pe care o îndeplinesc proteinele codificate de către acestea, se deosebesc următoarele clase de oncogene (vezi tabelul 5.1):

I. Oncogene care codifică factori de creştere

Factorii de creştere sunt proteine care, eliminate în spaţiul extracelular, acţionează prin mecanisme autocrine (asupra celulelor în care au fost sintetizate) sau paracrine (asupra celulelor vecine), contribuind la malignizare prin activarea permanentă şi exagerată a receptorilor membranari ce amorsează evenimente implicate în proliferarea sau diferenţierea celulară. Reducând necesarul de factori de creştere extrinseci, mecanismul autocrin măreşte gradul de autonomie al proliferării, iar mecanismul paracrin poate contribui la fenomenele de angiogeneză.

II. Oncogene care codifică proteinkinaze cu sau fără funcţie de receptor

Reprezintă aproximativ 30% din oncogenele descrise până în prezent. Protooncogenele de acest tip codează structura unor kinaze celulare, prevăzute sau nu cu un domeniu extracelular de care se pot cupla specific anumiţi liganzi. Proteinele codificate de oncogene sunt capabile să declanşeze, în absenţa unor liganzi specifici, fosforilarea reziduurilor tirozinice proprii sau ale altor proteine. Rezultatul este apariţia permanentă şi necontrolată de semnale intracelulare care promovează proliferarea.

III. Oncogene care codifică receptori fără activitate tirozinkinazică

Un exemplu este cel al oncogenei *mos* care codifică receptorul pentru angiotensină; efectele intracelulare se datorează stimulării proteinelor G şi, consecutiv, a fosfolipazei C, proteinkinazei C şi a adenilatciclazei.

IV. Oncogene care codifică proteine G membranare (GTP-aze membranare)

Familia oncogenelor *ras* codifică proteine mici care hidrolizează GTP-ul (p21). Ele prezintă două stări: una activă care include o moleculă de GTP şi una inactivă care conţine o moleculă de GDP. Hidroliza GTP la GDP se produce relativ lent şi reprezintă etapa limitantă de viteză a activării şi inactivării acestor proteine. În stare activă, p21 Ras-GTP stimulează mai multe kinaze citoplasmatice (precum proteinkinaza C şi kinaza RAF), iniţiind astfel mai multe cascade de efecte biologice. Dobândirea potenţialului oncogen se realizează prin diverse mutaţii punctiforme care determină o activare permanentă şi necontrolată a acestor proteine.

V. Oncogene care codifică serin/treonin kinaze citoplasmatice

Serin/treonin kinazele sunt proteine citoplasmatice care fosforilează reziduurile de serină şi treonină ale diferitelor substraturi intracelulare. Proteina Mos are rol esenţial în desfăşurarea mitozei. Forma oncogenică determină intrarea în mitoză a celulelor care nu şi-au completat replicarea ADN. Proteina Raf stimulează mitogeneza pe două căi: fosforilarea MAPK intracitoplasmatic şi pătrunderea în nucleu unde acţionează direct la nivel genic. Forma oncogenică este lipsită de un domeniu reglator N-terminal, fapt care determină o stare de activitate permanentă şi, posibil, localizarea exclusiv în nucleu.

Scanned with OKEN Scanner

Clasa	Gena	Proteina codificată
Clasa 1: factori de creştere	sis int-1 int-2	PDGF (factorul de creştere derivat din plachete) GF? (factor de creştere) FGF-like (factorul de creştere fibroblastic)
Clasa 2: tirozin-kinaze cu sau fără funcţie de receptor	erbB fms kit met neu	Receptor al EGF (factor de creştere epidermal) Receptor al CSF1(factor de stimulare a coloniilor) Receptor al MGF (factor de creştere al macrofagelor)
Clasa 3: receptori fără activitate tirozin-kinazică	mas	Receptor pentru angiotensină
Clasa 4: proteine G membranare (GTP-aze membranare)	N-ras H-ras K-ras	GTP-ază GTP-ază GTP-ază
Clasa 5: serin/treonin kinaze citoplasmatice	mos raf pim-1 cot	Serin/treonin kinază Serin/treonin kinază Serin kinază citoplasmatică Serin kinază citoplasmatică
Clasa 6: reglatori citoplasmatici	crk	Proteină SH-2/3 care se leagă (şi reglează) la proteinele care conţin fosfotirozine
Clasa 7: factori de transcriere	rel jun fos erbA N-myc	Reglator al factorului de transcriere NF-?B prin asociere cu jun formează factorul de transcriere AP_1 Receptor pentru triiodotironină Factor de transcriere helix-loop-helix
Clasa 8: proteine neclasificate	bcl-2 bcl-1 bcl-3	Proteine situate la nivelul membranei mitocondriale interne cu rol important în semnalizarea transmembranară

Tabelul 5.1. *Clase de oncogene*

VI. Oncogene care codifică reglatori cu localizare citoplasmatică

Proteina codificată de oncogena *crk* are domenii reglatoare SH_2 şi SH_3 şi mediază interacţiuni cu alte proteine fosforilate la nivelul reziduului tirozinic (precum Abl şi Src). Oncogeneza prin *crk* comportă o dereglare a activităţii sale de mediator.

VII. Oncogene care codifică factori de transcripţie

Reprezintă un grup foarte numeros de oncogene care controlează exprimarea altor gene responsabile de modificările epigenetice care convertesc celula normală în una malignă. În funcţie de conformaţia tridimensională există mai multe familii de factori de transcripţie.

De exemplu, proteinele Jun şi Fos se asamblează formând factorul de transcripţie heterodimeric AP_1 care mediază transcrierea indusă de esterii de forbol prin legarea la o secvenţă nucleotidică specifică. Ambele proteine sunt sintetizate în primele etape ale ciclului celular. Diverse mutaţii punctiforme sau deleţii determină transformarea protooncogenelor în oncogene. Proteinele mutante rezultate se cuplează însă şi cu proteinele normale omologe, determinând blocarea activităţii acestora (mutaţii dominant negative).

Scanned with OKEN Scanner

Factorii de transcriere tip *„zinc finger"* îndeplinesc rolul de receptori pentru hormonii steroizi şi tiroidieni. De exemplu, proteina ErbA este receptor pentru triiodotironină. Mutaţiile care determină transformarea protooncogenei în oncogenă reduc afinitatea proteinei faţă de triiodotironină. Ca urmare, ea nu va mai putea activa o serie de gene ţintă şi nici inactiva complexul transcripţional Fos-Jun. Consecinţele ultime sunt reprezentate de stimularea proliferării, concomitent cu blocarea diferenţierii celulare, fenomene care se fac responsabile de apariţia eritroblastozei.

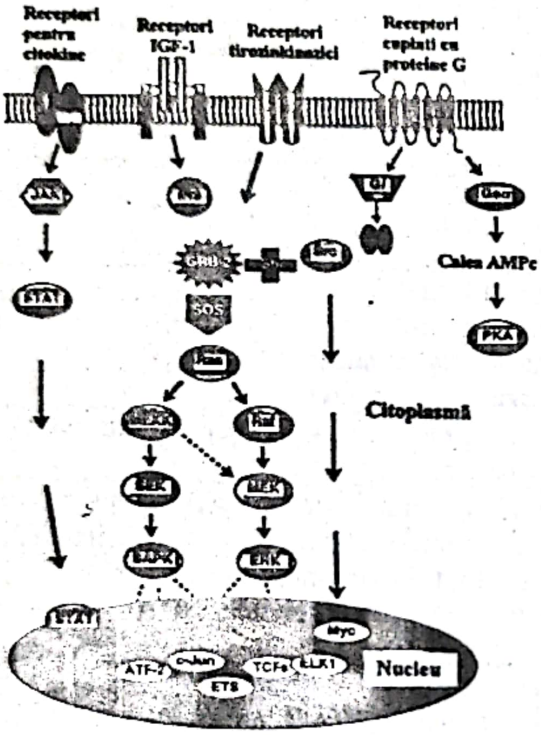


Figura 5.1. *Localizarea în celulă şi modul de acţiune a unor proteine codificate de oncogene*

Activarea protooncogenelor

Mutaţiile care activează protooncogenele sunt aproape invariabil evenimente somatice, spre deosebire de cele ale genelor supresoare de tumori. Mutaţiile moştenite sunt foarte probabil letale sau au efecte nelegate de cancer.

Există totuşi trei exemple de oncogene care sunt implicate în producerea unor cancere familiale în care mutaţiile sunt moştenite:

- oncogena *ret*- implicată în producerea sindromului neoplaziilor endocrine multiple tip II (MEN II);
- oncogena *met*- implicată în producerea cancerului renal papilar ereditar;
- oncogena CDK_4- implicată în producerea unei forme de melanom familial.

Activarea protooncogenelor se realizează prin patru categorii de mecanisme:

1. Inserţii virale

Există două situaţii:

- Virusurile ADN sau ARN nepurtătoare de oncogene pot interveni în tumorigeneză prin mecanismul numit „mutaţie prin inserţie", explicat prin integrarea provirusului în apropierea sau chiar în interiorul unei protooncogene. Activarea este datorată modificărilor structurale sau alterării controlului genic sub acţiunea promotorilor sau intensificatorilor virali;

Scanned with OKEN Scanner

• În cazul retrovirusurilor rapid transformante, acestea conţin în genomul lor oncogene (pe care le-au capturat din genomul celulelor infectate anterior). După inserţie, aparatul transcripţional al celulei gazdă copie oncogenele virale care vor fi traduse în oncoproteine; acestea vor interfera prin diferite mecanisme programele vitale ale celulei (de creştere, supravieţuire sau diferenţiere).

2. Rearanjări cromozomice neîntâmplătoare

Aici sunt reunite diversele anomalii cromozomice de structură, în special translocaţiile prin care se realizează schimb de material genetic între doi sau mai mulţi cromozomi omologi sau neomologi.

Translocaţiile pot conduce la activarea protooncogenelor prin două mecanisme:

• Formarea unor gene hibride (himerice) prin fuziunea unor secvenţe de pe cromozomi diferiţi. Proteinele rezultate sunt hiperactive asupra unor substraturi diferite. Exemplul tipic este cel al translocaţiei t(9;22) generatoare a cromozomului Philadelphia din leucemia mieloidă cronică (vezi capitolul 4);

• Deplasarea în totalitate, fără alterări structurale, a unei protooncogene într-o altă regiune a genomului unde va stabili relaţii funcţionale cu intensificatori sau promotori ai unei gene transcripţional active. Protooncogena va deveni la rândul ei activă, determinând sinteza unei cantităţi excesive de proteine. De exemplu, în limfoproliferările maligne cu celule B (leucemie limfoblastică, limfom Burkitt), gena *myc* de pe cromozomul 8 este juxtapusă genelor care codifică imunoglobuline de pe cromozomii 14, 2 şi 22 ca urmare a translocaţiilor t(8;14), t(2;8) şi respectiv t(8;22). Gena *myc*, care în mod normal este represată în celulele B ce şi-au finalizat diferenţierea, ajunge sub controlul intensificatorilor genelor pentru imunoglobuline; aceştia vor activa gena *myc* care, la rândul ei, va stimula într-un moment oncogenic neadecvat expresia altor gene implicate în proliferarea celulară.

3. Amplificare genică

Este vorba de producerea a zeci sau sute de copii ale unei gene printr-o duplicaţie iniţială urmată de fenomene succesive de crossing-over inegal. Consecinţele amplificării genice sunt supraproducţia proteinei pe care o codifică gena amplificată şi implicita creştere a numărului de molecule ţintă pentru mutaţiile cu potenţial oncogen.

Expresia citogenetică a amplificării genice o constituie apariţia cromozomilor minusculi (double minutes - DMS) sau a regiunilor cromozomice colorate omogen (HSRs) descrise în capitolul precedent.

Protooncogenele activate prin amplificare fac parte din trei familii de gene: *myc*, *erbB* şi *ras*. Tipurile de cancer în care se găseşte cel mai frecvent amplificarea acestor gene sunt enumerate în tabelul 5.2.

4. Mutaţii genice

Există două tipuri de mutaţii răspunzătoare de activarea protooncogenelor: mutaţii punctiforme şi deleţii:

• **Mutaţiile punctiforme** sunt modificări ale unei singure perechi de baze azotate din secvenţa nucleotidică a unei gene. De exemplu, peste 15% din toţi bolnavii cu cancere prezintă mutaţii punctiforme ale protooncogenei *ras*. Cele mai frecvente sunt substituţiile unei singure perechi de baze la nivelul codonilor 12, 13, 59 sau 61 ai protooncogenei. Aminoacizii substituiţi ca urmare a acestor mutaţii sunt localizaţi în zona de legare a GTP-ului şi, ca urmare, are loc pierderea unei funcţii esenţiale a proteinei. Tabelul 5.2 evidenţiază prevalenţa mutaţiilor punctiforme ale genelor *ras* în unele tumori umane.

Scanned with OKEN Scanner

Familia de gene	Tumora	Frecvența (%)
Familia myc	Carcinomul de col uterin	8 – 48
	Cancerul de sân	11 – 42
	Cancerul ovarian	12 – 38
	Carcinomul pulmonar epidermoid	12 – 25
	Carcinomul pulmonar cu celule mici	11 – 23
	Carcinomul pulmonar cu celule mari	7 – 10
	Adenocarcinomul pulmonar	2 – 11
	Neuroblastomul	10 – 31
	Rabdomiosarcomul	31
	Retinoblastomul	20
Familia erbB		
$ErbB_1$	Glioblastomul	17 – 50
$ErbB_2$	Cancerul ovarian	20 – 33
	Cancerul de sân	9 – 33
	Cancerul esofagian și gastric	5 – 13
Familia ras		
K-ras	Cancerul gastric	10
N-ras	Carcinoame cefalice scuamoase	30

Tabelul 5.2. *Exemple de tumori umane în care sunt amplificate anumite protooncogene*

• **Deleţiile genice** duc la sinteza unor proteine trunchiate. Acest mecanism intervine în special în activarea protooncogenelor care codifică receptori membranari cu activitate tirozinkinazică.

Tumora	Prevalența mutației	Gena afectată
Cancerul de pancreas exocrin	?95%	K-ras
Cancerul tiroidian nediferențiat	60%	H-ras
Cancerul tiroidian folicular	53%	K-ras
Adenocarcinomul de colon	60%	K-ras
Leucemia mieloblastică acută	30%	N-ras

Tabelul 5.3. *Prevalența mutațiilor punctiforme ale genelor ras în unele tumori umane*

Genele supresoare de tumori (GST)

Pe lângă protooncogene, creşterea normală şi diviziunea celulară se află şi sub controlul unei alte categorii importante de gene, care acţionează într-o manieră negativă, împiedicând apariţia tumorilor. Aceste gene, a căror pierdere sau inactivare conduce la proliferare celulară necontrolată, sunt cunoscute ca gene supresoare de tumori şi codifică produşi care suprimă formarea tumorilor.

Produşii genelor supresoare de tumori acţionează prin câteva modalităţi diferite. Ei sunt importanţi pentru reglarea progresiei ciclului celular, pot acţiona în reglarea transcripţiei unor gene specifice, pot interveni în procesele de diferenţiere şi, în anumite condiţii, pot direcţiona celula către moartea celulară programată (apoptoza).

Mutaţiile GST determină pierderea funcţiei. Aceste mutaţii sunt recesive; de aceea este necesară afectarea ambelor alele pentru apariţia fenotipului mutant. Natura recesivă a mutaţiilor genelor supresoare de tumori permite ca statusul heterozigot să poată fi menţinut pe linie germinală deoarece o singură alelă defectă nu interferă dezvoltarea

fetusului. Când este moştenită o alelă mutantă individul afectat nu moşteneşte cancerul, ci predispoziţia la dezvoltarea acestuia. Dacă apare o mutaţie şi în cea de-a doua alelă a GST şi acest eveniment are loc într-o singură celulă somatică, aceasta va deveni canceroasă.

La individul normal sunt necesare două mutaţii separate într-o singură celulă pentru inactivarea ambelor alele ale genei supresoare de tumori şi apariţia unei celule canceroase. La individul care moşteneşte o alelă mutantă, fiecare celulă din corp poartă acest defect şi este necesară numai o singură mutaţie la nivelul unei celule somatice pentru a rezulta o celulă canceroasă. De aceea, individul care moşteneşte o alelă anormală are un risc mai crescut de a dezvolta cancer faţă de un individ normal. În prezent sunt identificate numeroase gene de acest tip, asociate cu diferite tipuri de cancere în cadrul unor sindroame cu cancere ereditare(vezi tabelul 5.4).

Sindromul	Localizarea cromozomică	Gena clonată
Retinoblastomul familial	13q14.3	RB1
Sindromul Li Fraumeni	17p13.1	p53
Polipoza adenomatoasă familială (PAF)	5q21	APC
Neurofibromatoza tip 1 (NF1)	17q11.2	NF1
Neurofibromatoza tip 2 (NF2)	22q12.2	NF2
Tumora Wilms	11p13	WT1
Cancerul mamar familial tip 1	17q21	BRCA1
Cancerul mamar familial tip 2	13q12	BRCA2
Sindromul von Hippel-Lindau (VHL)	3p25	VHL
Neoplazia endocrină multiplă tip 1 (MEN1)	11q13	MEN1

Tabelul 5.4. *Exemple de gene supresoare de tumori implicate în producerea unor sindroame asociate cu cancere ereditare.*

Dovezi suplimentare pentru prezenţa genelor supresoare de tumori au fost aduse prin studiul cancerelor familiale precum retinoblastomul şi sindromul Li-Fraumeni. În aceste studii, moştenirea unei predispoziţii la dezvoltarea cancerului poate fi urmărită în familii iar localizarea locusului genei responsabile poate fi realizată prin studii de analiză genetică. În plus, deoarece unele din mutaţiile GST sunt rezultatul deleţiilor, acestea pot fi depistate prin metode de bandaj cromozomic sau studii de hibridizare.

Pierderea celei de-a doua alele a genei supresoare de tumori realizează aşa-numita pierdere a heterozigozităţii (*loss of heterozygosity* – LOH). Pierderea heterozigozităţii se poate realiza prin mai multe mecanisme, printre care: nedisjuncţia cromozomică (care duce la pierderea în întregime a cromozomului purtător al genei normale), deleţia interstiţială sau mutaţia celei de-a doua alele (vezi figura 5.2).

Gena retinoblastomului (Rb)

Gena Rb ocupă peste 200 kb de ADN şi codifică o proteină cu o greutate moleculară de 105 – 110 kDa. Proteina Rb, care este exprimată în nucleul tuturor celulelor, reglează un număr important de procese care includ progresia ciclului celular, diferenţierea celulară şi apoptoza acţionând la nivelul factorilor de transcripţie.

Scanned with OKEN Scanner

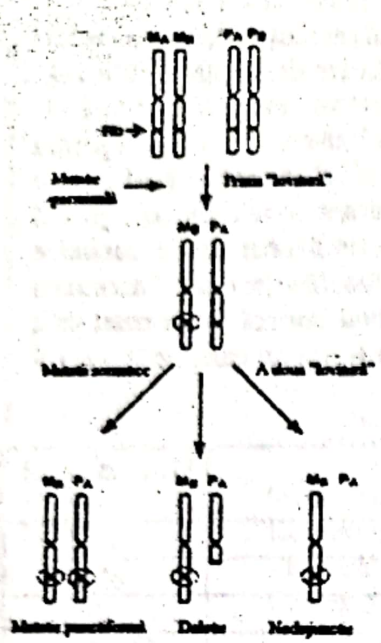


Figura 5.2. *Modelul în „două lovituri" al inactivării genelor supresoare de tumori.*

Majoritatea mutaţiilor care apar în gena Rb conduc la alterarea sau pierderea domeniului proteinei care interacţionează cu factori de transcripţie. Aceste mutaţii sunt cauza retinoblastomului, o boală caracterizată prin dezvoltarea unor tumori oculare la copii. Boala este asociată cu o deleţie a braţului lung al cromozomului 13, fapt ce a condus la identificarea şi izolarea genei Rb.

Activitatea proteinei Rb este controlată prin nivelul său de fosforilare care variază în timp ce celula parcurge fazele ciclului celular. Celulele aflate în faza G_1 a ciclului celular conţin forma nefosforilată a proteinei Rb care începe să fie fosforilată înaintea trecerii în faza S. În cursul parcurgerii fazelor S şi G_2 au loc mai multe fosforilări. Când celula părăseşte faza M şi intră într-o nouă fază G_1, are loc defosforilarea proteinei Rb. În statusul nefosforilat (adică în cursul fazei G_1) proteina Rb are rol de restricţie a creşterii. Fosforilarea proteinei Rb, care conduce la pierderea funcţiilor sale negative, este realizată prin kinaze ciclin-dependente specifice care funcţionează în diferite faze ale ciclului celular.

Reglarea transcripţiei este principala funcţie a proteinei Rb şi apare prin interacţiunea ei cu factori de transcripţie legaţi la nivelul promotorilor şi a exonilor din amonte de promotori. Proteina Rb nu se leagă direct la ADN, ci interacţionează cu factorii de transcripţie E_2F, *myc* şi Elf-1 care se leagă, la rândul lor, la secvenţe specifice de ADN. Legarea proteinei Rb la E_2F inhibă transcripţia, în timp ce legarea la proteina Myc o activează.

Interacţiunea proteinei Rb cu E_2F este un proces de control important în reglarea progresiei de-a lungul ciclului celular (vezi figura 5.3). Când E_2F este legată la forma nefosforilată a proteinei Rb, complexul este încă capabil de legare la ADN, dar nu mai este atât de capabil de a activa transcripţia şi de a funcţiona ca represor pentru unele gene. Când o celulă este expusă unor factori de creştere care acţionează în G_1, are loc fosforilarea proteinei Rb sub acţiunea complexelor ciclină D/cdk4 sau ciclină E/cdk2, eliberând E_2F din complexul cu proteina Rb. Factorul E_2F liber poate acum să activeze transcripţia genelor necesare pentru trecerea graniţei G_1/S, celulele angajându-se apoi către diviziunea celulară.

Scanned with OKEN Scanner

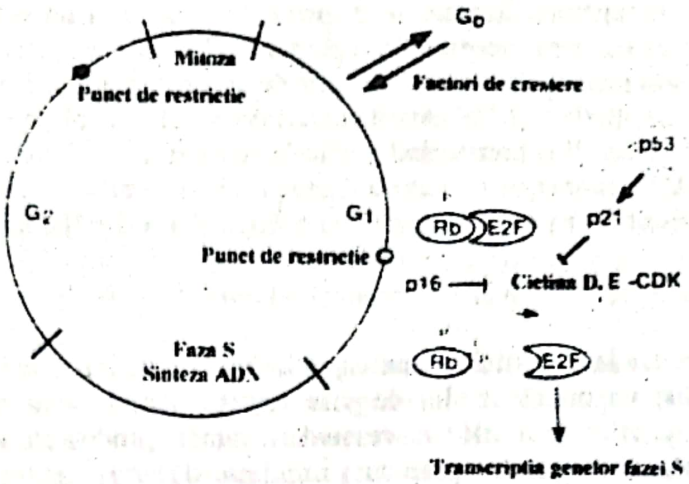


Figura 5.3. *Rolul pivot al genei Rb în controlul ciclului celular*

Gena p53

Mutaţiile genei supresoare de tumori care codifică proteina p53 sunt frecvent întâlnite în cancerele umane, fiind prezente în peste 50% dintre acestea. Ele se asociază în special carcinoamelor cerebrale, de sân, stomac, ficat, plămân, ovar şi prostată, osteosarcoamelor şi leucemiei mieloide cronice. Majoritatea acestor mutaţii sunt sporadice, apărând la nivelul celulelor somatice; de asemenea, transmiterea pe cale germinală a genei p53 mutante apare în sindromul Li-Fraumeni, în care membrii familiei dezvoltă cancere cu o frecvenţă crescută.

Gena p53 ocupă 20 kb din ADN-ul braţului scurt al cromozomului 17 (17p13) şi codifică o proteină nucleară alcătuită din 393 aminoacizi, cu o greutate moleculară de 53kDa. Proteina p53 este un factor de transcriere care conţine patru domenii funcţionale: domeniul de legare la ADN, domeniul de transactivare, un domeniu de tetramerizare şi un domeniu bazic. Fiecare din aceste domenii este important pentru diferitele funcţii îndeplinite de p53 în reglarea creşterii celulare.

Funcţia principală a proteinei p53 este monitorizarea distrugerilor ADN în cursul ciclului celular. Distrucţiile ADN sunt corectate prin sistemele de reparare prezente în toate celulele. Rolul p53 este de a sesiza prezenţa alterărilor ADN şi de a bloca celulele în faza G_1 a ciclului celular, astfel încât procesele de reparare să aibă loc înainte ca modificările ADN să fie replicate şi transferate către celulele fiică. Proteina p53 îndeplineşte acest rol important prin legarea la AND, la nivelul unui situs specific cu activarea transcripţiei genelor care sunt implicate în repararea ADN şi controlul ciclului celular.

O problemă importantă este aceea a modului în care p53 recunoaşte alterările ADN şi este apoi activată pentru a regla transcripţia unor gene specifice. Când celulele sunt alterate cu lumină ultravioletă, apar rupturi monocatenare ale ADN. Aceste rupturi par a fi semnalul care determină o creştere a nivelului p53. Ulterior, p53 este subiectul fosforilării prin acţiunea unor kinaze ciclin-dependente care par a fi un factor important în stabilizarea sa. P53 activează transcripţia anumitor gene printre care şi acelea ce codifică proteine necesare pentru reglarea ciclului celular precum p21 – o proteinkinază ciclin-dependentă, $GADD_{45}$ – o proteină importantă pentru repararea ADN care blochează intrarea celulelor în faza S şi Bax, o proteină implicată în apoptoză.

Scanned with OKEN Scanner

Inducţia p21 şi $GADD_{45}$ permite blocarea ciclului celular în faza G_1 astfel încât pot avea loc procesele de reparare. În situaţia în care repararea ADN nu este eficientă, este activată calea morţii celulare programate (apoptoza). În ambele situaţii, alterarea ADN nu este perpetuată la generaţiile ulterioare. Celulele cu mutaţii ale p53 nu pot bloca ciclul celular ca răspuns la alterările ADN. Aceste celule continuă să evolueze de-a lungul ciclului celular, intrând în fază S şi transferând alterările ADN-ului celulelor fiice. Foarte adesea, aceste alterări ADN sunt reprezentate de anomalii cromozomice ca translocaţii şi amplificări genice care pot activa protooncogenele în oncogene, conducând la dezvoltarea tumorilor.

Genele mutator

Aşa cum am precizat la începutul acestui capitol, cancerul apare numai dacă într-o singură celulă se produc un număr mediu de şase mutaţii. Acest lucru este posibil deoarece mutaţiile oncogenelor şi genelor supresoare de tumori produc clone de celule ţintă pentru mutaţiile ulterioare. Aceste gene sunt implicate direct în controlul ciclului celular care este dereglat în cancer. A treia clasă de gene care suferă frecvent mutaţii în celulele canceroase este reprezentată de genele mutator. Acestea sunt gene care au un rol important în menţinerea integrităţii informaţiei genetice, mutaţiile lor conducând la replicarea şi repararea ineficace a AND-ului.

De mult timp s-a evidenţiat faptul că celulele canceroase prezintă o instabilitate genetică particulară. Ele prezintă kariotipuri bizare cu multe pierderi, câştiguri sau rearanjamente cromozomice, dintre care numai câteva par a fi în legătură cauzală cu cancerul.

Exemple de cancere în care este implicată alterarea genelor mutator:

1. Cancerul de colon nonpolipozic ereditar (HNPCC)

HNPCC este o afecţiune autosomal dominantă cu penetranţă crescută în care, spre deosebire de polipoza adenomatoasă familială, nu există o fază precedentă de polipoză.

S-a dovedit că afecţiunea este determinată de mutaţii ale unor gene care codifică proteine ce fac parte din câteva sisteme de reparare a erorilor de împerechere a bazelor ADN în cursul replicării. Aceste sisteme sunt capabile să identifice catena matriţă pe baza diferenţelor de metilare faţă de catena nou sintetizată şi să opereze corecţiile la nivelul acesteia din urmă. Greşelile de împerechere sunt mai întâi excizate şi ulterior înlocuite. Mutaţiile acestor gene au ca rezultat creşterea de 100-1000 de ori a frecvenţei mutaţiilor. Aceste mutaţii pot interesa diverse gene, inclusiv protooncogene sau gene supresoare de tumori.

Ca şi în cazul genelor supresoare de tumori, mutaţiile acestor gene sunt recesive, fiind necesare două evenimente mutaţionale pentru apariţia fenotipului mutant. Pacienţii cu HNPCC sunt heterozigoţi constituţional, moştenind o mutaţie de la unul din părinţi. Iniţial celulele au sisteme funcţionale de reparare a erorilor, iar apariţia cancerului este rezultatul unei noi mutaţii ce interesează singura alelă funcţională prezentă.

2. Ataxia telangiectazia (AT)

Ataxia telangiectazia este o afecţiune recesivă rară caracterizată prin semne neurologice (în special ataxie cerebeloasă progresivă) şi dilataţia vaselor sanguine (telangiectazii) în conjunctivă şi globii oculari. De asemeni, există o imunodeficienţă marcată, retard mintal şi imaturitate sexuală. Pacienţii cu AT au o predispoziţie crescută la cancere. Homozigoţii mor de regulă printr-o boală malignă înainte de vârsta de 25 de ani. În plus, se crede că heterozigoţii pentru AT au un risc crescut pentru cancer (un risc de patru ori mai mare pentru cancerul de sân la femei decât în populaţia generală).

Scanned with OKEN Scanner

AT afectează în medie o persoană la 100.000 locuitori şi, conform distribuţiei Hardy–Weinberg, rezultă că o persoană din 158 din populaţia generală este heterozigotă.

În vitro, celulele pacienţilor cu AT prezintă instabilitate cromozomică cu rupturi şi translocaţii ce implică frecvent genele TCR sau IGG. Celulele sunt hipersensibile la radiaţiile ionizante sau la substanţele chimice radiomimetice, deşi sistemele de reparare ale ADN par a fi normale. Pacienţii prezintă mutaţii ale genei ATM localizată pe 11q22. Gena codifică o fosfatidilinozitol 3 kinază, enzimă implicată în controlul ciclului celular şi în recombinarea meiotică. Funcţiile sale exacte rămân a fi definite; fenotipul AT sugerează un rol important în controlul la nivel înalt al integrităţii genetice.

Gene care codifică enzime implicate în metabolizarea carcinogenilor

Pe lângă cele trei clase majore de gene implicate în apariţia cancerului discutate mai sus, un rol important îl au şi genele care codifică enzime implicate în metabolizarea carcinogenilor. Este vorba de gene care prezintă la nivel populaţional multiple variante alelice, dintre care unele sunt asociate cu o eliminare mai lentă a substanţelor carcinogene din organism sau cu o transformare mai eficientă a substanţelor procarcinogene în substanţe carcinogene. De exemplu, N-acetiltransferaza (NAT) catalizează activarea carcinogenilor de tip arilaminei. Există două izoenzime: NAT_1 şi NAT_2 care transformă hidroxiaminele în derivaţi acetoxi prin N-acetilare şi, respectiv, O-acetilare. Numai enzima NAT_2 (codificată de o genă de pe cromozomul 8) este responsabilă de un polimorfism al acetilării. În Europa şi America de Nord 40-70% din indivizi sunt acetilatori lenţi. Cancerele colorectale sporadice tind să fie asociate cu fenotipul rapid acetilator în timp ce acetilatorii lenţi au un risc mai crescut pentru cancerul de vezică urinară.

Evoluţia multistadială a cancerelor

Dezvoltarea cancerelor parcurge mai multe etape, fiecare dintre acestea fiind rezultatul unei noi mutaţii (vezi figura 5.4). În cazul cancerelor colorectale, acestea se dezvoltă din formaţiuni epiteliale benigne numite adenoame ce pot fi clasificate în precoce (sub 1cm), intermediare (peste 1cm, dar fără focare de carcinom) şi tardive (peste 1cm şi cu focare de carcinom). Din punct de vedere genetic, există mai multe secvenţe de mutaţii posibile implicate în dezvoltarea fiecărui carcinom colorectal, dar secvenţa cea mai frecventă este una în care fiecare etapă succesivă conferă un avantaj de creştere celulei (modelul Feacon şi Volgestein, 1990) (fig. 5.4):

- Pierderea constituţională a unei copii a genei APC de pe 5q21 este suficientă pentru tapetarea colonului cu polipi adenomatoşi. Aceasta sugerează că pierderea sau mutaţia APC poate fi un eveniment precoce în dezvoltarea cancerelor sporadice;
- Aproximativ 50% din adenoamele intermediare şi tardive şi numai aproximativ 10% din adenoamele precoce au mutaţii ale oncogenei *K-ras*. Astfel, mutaţiile *K-ras* pot fi implicate adesea în progresia de la adenoamele precoce la cele intermediare;
- Aproximativ 50% din adenoamele tardive şi carcinoame prezintă pierderea heterozigozităţii pentru 18q. Aceasta este relativ rară în adenoamele precoce şi intermediare. Gena supresoare de tumori localizată la acest nivel a fost caracterizată şi denumită DCC (deleted în colon cancer). DCC codifică o proteină cu structură omologă cu a glicoproteinelor de la suprafaţa celulelor implicate în adeziunea intercelulară;
- Cancerul colorectal, dar nu şi adenoamele, are o frecvenţă foarte crescută a mutaţiilor genei p53.

Scanned with OKEN Scanner

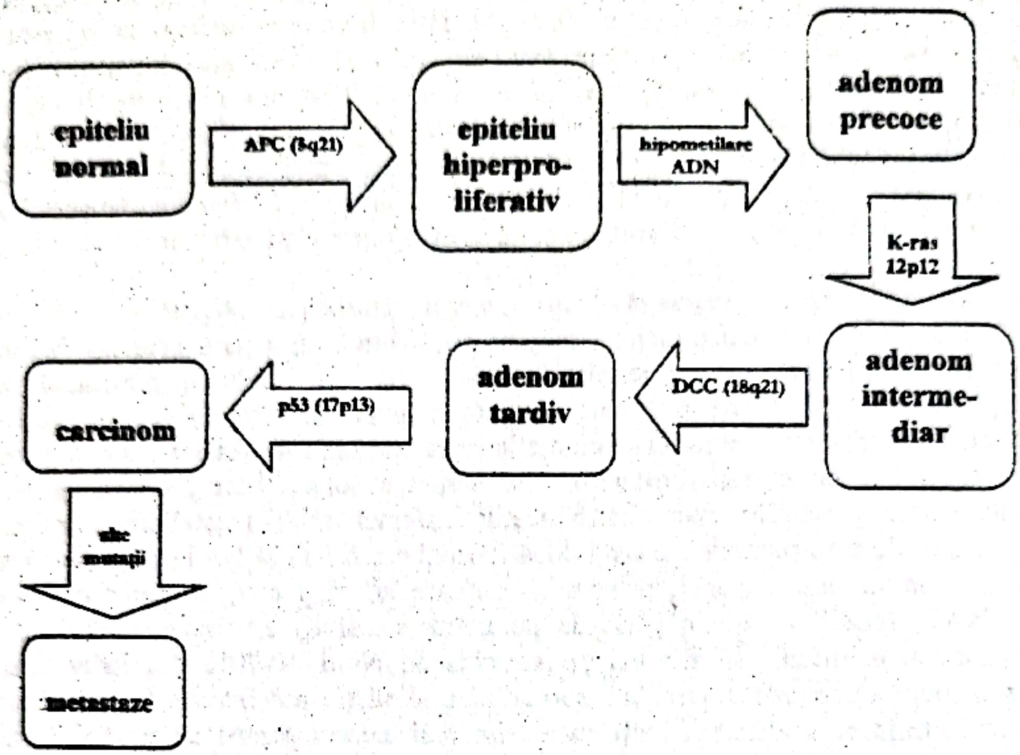


Figura 5.4. *Evoluția multistadială a cancerelor colorectale*

Factorii de creștere tumorală

Țesuturile normale și maligne sunt capabile să reacționeze la o varietate de stimuli biologici prin sinteza unor factori de creștere. Factorii de creștere (FC) sunt substanțe polipeptidice cu greutate moleculară mică ce exercită acțiuni specifice de reglare a funcțiilor de proliferare și creștere. FC sunt apreciați printre cele mai potente substanțe biologice implicate în controlul creșterii fiziologice deoarece sunt activi la concentrații deosebit de mici, de 10^{-12} moli.

Spre deosebire de alte substanțe ce acționează în interiorul celulei, FC acționează la suprafața membranei celulare prin intermediul unor receptori glicoproteici specifici ce funcționează ca transformatori (traducători) ai informației în semnale specifice pentru interiorul celulei. Specificitatea răspunsului biologic este condiționată de activarea receptorilor membranari și nu de diversitatea FC. Mesajul biologic este tradus de către receptor într-un semnal pentru nucleul celulei.

Un număr de receptori transmembranari posedă activitate tirozinkinazică (receptorii pentru EGF, FGF, CSF-1). Aceștia posedă în comun un domeniu de legare extracelular, un domeniu hidrofob transmembranar și un domeniu ce conține o regiune catalitică tirozinkinazică. În celulele normale, activarea receptorului FC este urmată de fenomenul de „internalizare" a domeniului extracelular, ceea ce duce la stimularea activității enzimatice: activarea unei tirozinkinaze ce fosforilează proteinele intracelulare implicate în transmiterea semnalului proliferativ la nucleu. Aceste semnale declanșează o

cascadă de evenimente soldată cu sinteza proteinelor nucleare ce se leagă de ADN şi induc sinteza (replicarea) acestuia.

Este de remarcat că reglarea proliferării celulare este un mecanism atât de delicat încât nu suportă intervenţia mai multor receptori sau a mai multor semnale. În ultimii ani s-a conturat conceptul de polifuncţionalitate a factorilor de creştere, adică aceştia posedă nu numai o acţiune de stimulare a creşterii şi proliferării ci şi un alt spectru larg de acţiuni asupra celulei ţintă.

Factorii de creştere polipeptidici aparţinând unor familii diverse pot interacţiona între ei.

Factorii de creştere pot fi secretaţi într-o manieră paracrină influenţând activitatea celulelor din jur dar şi autocrină, influenţând propria lor sinteză. Exemple de FC cu acţiune autocrină sunt EGF, TGFα, PDGF şi bombesina. Acţiunea autocrină a FC constituie elementul de bază al creşterii necontrolate, al invaziei şi metastazării. Datele actuale sugerează că ipoteza autocrină cuprinde conceptul potrivit căruia tranformarea neoplazică nu este numai rezultatul unei producţii şi acţiuni excesive a FC cu rol stimulator, dar şi al incapacităţii celulei tumorale de a sintetiza şi exprima sau de a răspunde la FC cu acţiune negativă eliberaţi de celula normală spre a-şi controla propria proliferare. Din acest punct de vedere, FC pot fi împărţiţi în FC cu acţiune stimulatorie şi FC cu acţiune inhibitorie.

Factori de creştere cu acţiune stimulatorie:

• Factorii de creştere epidermali (EGF)

Membrii familiei EGF acţionează pe un receptor unic ce posedă o secvenţă de aminoacizi analogă oncogenei virale *erbB* cu acţiune tirozinkinazică. O varietate largă de celule posedă receptori pentru EGF precum celulele epiteliale corneene, fibroblaştii, celule gliale, celulele granuloase, splenice şi endoteliale, indicând natura ubiquitară a ţintelor pentru EGF. Acţiunea biologică a stimulării receptorilor EGF nu este pe deplin precizată dar include promovarea keratinizării şi inhibiţia secreţiei gastrice acide. Dozarea receptorilor EGF (*her2/neu*) este un element prognostic pentru anumite neoplazii (cancer mamar, pulmonar, ovarian etc.), iar blocarea acestora cu anticorpi monoclonali reprezintă o tentativă terapeutică promiţătoare.

• Factorii de creştere derivaţi din plachete (PDGF)

PDGF cuprinde FC capabili să acţioneze pe acelaşi tip de receptori şi fiecare are o activitate de stimulare a celulelor respective. Unele celule tumorale umane precum cele din osteosarcoame, glioblastoame, fibrosarcoame şi melanoame exprimă receptori pentru PDGF. Granulele α ale trombocitelor conţin, de asemeni, PDGF. Acţiunea biologică presupusă este de stimulare a creşterii diverselor celule mezenchimale şi aceea de factor chemotactic.

• Factorii de tranformare a creşterii (TGF)

Cuprind un ansamblu de factori mitogeni ce acţionează pe un receptor comun cu EGF şi TGFα şi joacă un rol important în dezvoltarea normală, în cicatrizarea rănilor, angiogeneză şi adeziunea celulară.

• Factorii de creştere a fibroblaştilor (FGF)

Factorii de creştere a fibroblaştilor sunt factori ce acţionează ca stimuli mitogeni foarte eficace asupra celulelor mezodermice şi neurodermice. Acţionează şi ca factori de stimulare a creşterii celulelor endoteliale având astfel un rol important în angiogeneză (neovascularizaţia tumorală). FGF au un rol important şi în dezvoltarea embrionară. Ei sunt secretaţi de numeroase tumori precum condrosarcomul, rabdomiosarcomul, hepatomul sau osteosarcoamele.

Scanned with OKEN Scanner

• Factorii de creştere insulinici (IGF)

Descoperirea IGF a survenit după o varietate de tentative de a identifica factori cu activitate insulinică în ser şi plasmă. Iniţial aceşti factori au primit o varietate de nume precum: factori insulin-like, somatomedine etc. Astăzi în acest grup sunt identificate mai multe polipeptide ce sunt clasificate în două categorii numite IGF1 şi 2. IGF1 este asemănător structural cu receptorul insulinic. IGF1 şi 2, ca şi receptorii lor, sunt regăsiţi într-o varietate de tumori umane, sugerând că intervenţia lor pe cale autocrină sau paracrină contribuie la realizarea fenotipului malign. Receptorii pentru IGF1 şi 2 sunt exprimaţi de exemplu în cancerele mamare. Efectul de stimulare a sintezei de estrogeni în cancerul mamar este mediat prin IGF1 ca şi efectul antiestrogenic al Tamoxifenului.

Factori de creştere cu acţiune inhibitorie

• Factorul de transformare a creşterii tip β (TGFβ)

TGFβ (cu origine în granulele α ale trombocitelor) are o acţiune inhibitorie asupra creşterii şi chemotaxiei precum şi asupra proliferării unor linii de celule epiteliale tumorale.

• Interferonii (IFN)

Interferonii reprezintă o clasă importantă de molecule biologic active produse de mai multe tipuri de celule aparţinând sistemului imunitar precum şi de fibroblaşti. Există trei tipuri de interferoni: IFNα, β şi γ, fiecare având un rol important în apărarea imunitară precum şi în supresia proliferării celulelor tumorale.

• Factorii de necroză tumorală (TNF)

Factorii de necroză tumorală sunt proteine alcătuite din 157 aminoacizi produse de macrofagele activate şi de către alte celule. Există două tipuri: α şi β, ambele având efecte citotoxice asupra unor linii de celule tumorale putând însă şi stimula unele linii de celule fibroblastice.

Factorii de creştere tumorală şi oncogenele

Încă din anii '80 s-a demonstrat că FC sunt legaţi de oncogene, încât nu pot fi discutaţi separat. Rolul oncogenelor este şi acela de a oferi celulei autonomie prin secreţia autocrină a FC. Interacţiunea dintre FC şi oncogene are loc la mai multe nivele precum receptorii FC, FC propriu-zişi, calea de transmitere a semnalului biologic la nucleu şi, în cele din urmă, sinteza de noi receptori. Se închide astfel un cerc biologic în care oncogenele reglează FC, care la rândul lor, activează noi compartimente de oncogene. Rezultă un proces de reglare genică în care o celulă răspunde la stimularea FC prin sinteza de noi molecule receptor. Stimularea persistentă a receptorului interferă cu procesele normale de reglare a ciclului celular şi îi conferă un avantaj proliferativ.

FC conferă celulei prin stimulare autocrină o condiţie suficientă, deşi nu unică, pentru a induce transformarea neoplazică în cursul expansiunii clonale a celulelor iniţiate. FC controlează la rândul lor expresia genelor pentru FC. Aceştia intervin în procesul de modificare a expresiei genice ce are loc în cursul promoţiei. De exemplu, un FC precum PDGF poate controla expresia unor gene specifice precum *myc* şi *fas* ce codifică proteine nucleare ce au rol critic asupra controlului ciclului celular. În mod particular, expresia genelor *myc* determină o susceptibilitate mai mare la acţiunea altor factori de creştere precum EGF şi IGF1. Se induce o stare de „competenţă" a celulei ce va răspunde la mitogeni diverşi precum EGF şi IGF şi poate intra în ciclul de proliferare.

Identificarea moleculelor implicate în transducerea semnalelor biologice şi a genelor implicate în reglarea proliferării celulare şi diferenţierii deschide calea unor noi mijloace pentru controlul şi combaterea bolii maligne.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. Jameson J.L.- Oncogenes and tumor suppresor genes, în Principles of molecular medicine, edited by Jameson J.L., Humana Press Inc., pag. 73-82, 1998.
2. Mendelson J., Howley P.M., Israel M.A., Liotta L.A.- The molecular basis of cancer, W.B. Sounders Company, Philadelphia, 1995.
3. Ştefănescu D., Călin G.- Genetica şi cancerul, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1997.
4. Strachan T., Read A.P. - Somatic mutations and cancer, în Human molecular genetics, Bios Scientific Publishing Ltd., Oxford, 1996.
5. De Vita VT Jr. (ed.) - Cancer: Principles and practice of oncology, 6th edition, Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6

INVAZIA LOCALĂ ŞI METASTAZAREA

Definiţie. Semnificaţie biologică şi clinică

Metastazarea reprezintă unul din fenomenele biologice definitorii ale cancerului. fiind responsabilă pentru majoritatea eşecurilor terapeutice şi a deceselor prin cancer. Aproximativ 30% din pacienţii cu cancer prezintă metastaze în momentul diagnosticului. Dintre cei 70% fără metastaze aparente clinic, numai 50% pot fi vindecaţi cu ajutorul unor tratamente locoregionale (chirurgie şi radioterapie); din datele prezentate anterior rezultă că aproximativ 60% din bolnavi prezintă micrometastaze în momentul diagnosticului.

Metastazarea este procesul de răspândire (diseminare) a celulelor maligne din tumora primară în alte compartimente (organe, ţesuturi, umori) ale organismului sau transferul bolii maligne de la un organ (sau de la o parte a acestuia) la un alt organ sau ţesut cu care acesta nu este în contact anatomic.

Procesul de diseminare şi formare a metastazelor este o etapă importantă pentru înţelegerea fenomenului general al malignităţii. Unele tipuri de celule normale au posibilitatea „metastazării", aşa cum sunt: celulele trofoblastului normal, limfocitul, macrofagul, megakariocitul, neuroblastul, celulele endometriale (în endometrioză), celulele nevice melanocitice în nevul joncţional (dropping-off).

Dezvoltarea metastazelor este privită astăzi ca un proces dinamic şi complex ce constă într-o multitudine de etape interconectate rezultate din interacţiunea între gazdă şi celulele tumorale.

Teoretic, toate neoplasmele prezintă capacitatea de a produce metastaze, dar această capacitate potenţială prezintă o variabilitate considerabilă.

Conceptul tradiţional privind diseminarea neoplazică este bazat pe ideea conform căreia extensia locală este urmată de invazia limfatică sau hematogenă şi de colonizarea în sedii secundare. În ultima decadă au fost evidenţiate o multitudine de evenimente şi mecanisme biologice care reflectă interacţiunea permanentă a celulelor maligne cu organismul gazdă, rezultatul fiind un proces selectiv continuu şi secvenţial. Astfel, metastazarea apare ca fiind stadiul final al progresiei tumorale de la celula normală la o celulă complet malignă care şi-a dobândit fenotipul metastatic.

Din punct de vedere biologic, metastazarea este un proces puţin eficient, fapt demonstrat de observaţiile clinice şi experimentale. Studiul celulelor tumorale murine cu anticorpi marcaţi a arătat că mai puţin de 0,1% din totalitatea celulelor maligne intrate în circulaţie supravieţuiesc şi devin capabile să formeze tumori secundare metastatice. De asemenea, studiile efectuate au indicat că, deşi metastazele au o origine clonală (provin dintr-o singură celulă), nu toate celulele sunt capabile să parcurgă toate etapele necesare pentru a da naştere tumorilor metastatice. Etapa considerată a fi cea mai importantă pentru eficacitatea metastazării este supravieţuirea celulelor tumorale în circulaţia limfatică sau sanguină. Relativ puţine celule ajung la organul ţintă după ce au supravieţuit sechestrării iniţiale şi distrucţiei circulatorii precum şi altor interacţiuni potenţial letale puse în acţiune de organismul gazdă.

Înţelegerea bazelor moleculare ale metastazării reprezintă un moment crucial pentru dezvoltarea şi utilizarea clinică a unor noi mijloace terapeutice destinate prevenirii metastazelor şi, implicit, vindecării pacienţilor.

Scanned with OKEN Scanner

1. ***Căile majore de metastazare*** sunt spre: os, pulmon, ficat, creier (Gilbert et al.)- fig. 6.1.

2. ***Incidenţa*** metastazelor înregistrate variază intravitam şi postmortem, metastaze nedecelabile în cursul vieţii sunt găsite la autopsie, ceea ce sugerează necesitatea utilizării de teste de diagnostic mai eficiente.

3. ***Metastazele*** dovedesc o tendinţă de afinitate tisulară şi de organ:

- localizare rară pe: miocard, splină, musculatura scheletică, în ciuda vascularizaţiei;
- frecvenţa localizării bilaterale în organe perechi: glanda suprarenală, în cancerul mamar şi bronşic;
- frecventa localizare într-un anumit organ: hipofiză, în cancerul mamar;
- frecventa localizare, de predilecţie într-un sistem.

4. ***Metastazele osoase*** sunt obişnuite pentru cancerele: pulmonar, mamar, renal, prostatic, reprezentând 55% din total.

5. ***Metastazele pulmonare*** în cancerele de sân, tiroidă, rinichi, totalizează mai mult de 50%, urmate de melanom, osteosarcom, corioepiteliom.

6. ***Metastazele hepatice*** sunt diseminări ale cancerului gastric, colorectal, pancreatic, dar şi ale cancerului mamar şi pulmonar.

7. ***Metastazele cerebrale*** sunt mai des solitare şi reflectă existenţa unui neoplasm pulmonar (70%), mamar sau melanom malign.

8. ***Metastaze cu punct de plecare necunoscut*** – sediile primare cele mai frecvente rămân: pulmon, pancreas, colon, ovar, stomac, rinichi.

Rolul oncogenelor în metastazare (bazele genetice ale metastazării)

Activarea unui număr din ce în ce mai mare de protooncogene în cursul promoţiei şi progresiei tumorale determină dobândirea unor trăsături biologice de celulă malignă, care permit invazia locală şi metastazarea. Activarea oncogenelor conduce la dobândirea „instabilităţii genetice" care constituie suportul proceselor multiple ce vor fi etalate în cursul metastazării.

Ideea că este necesară o singură genă pentru configurarea fenotipului metastazant a fost repede combătută prin identificarea unui număr crescut de oncogene implicate în invazie şi metastazare. Una dintre cele mai cunoscute oncogene ce induc fenotipul invaziv al celulelor maligne este gena *H-ras*. În tumorile umane exprimarea genelor *ras* a fost asociată cu un proces metastatic eficient.

Transfecţia genei *c-erbB*$_2$ activată prin mutaţie în cancerul de colon experimental cu malignitate joasă de la şoarece determină o creştere a numărului metastazelor pulmonare. La oameni, detecţia celulelor *erbB*$_2$ pozitive în măduva osoasă este corelată cu o incidenţă crescută a metastazelor. La cei cu metastaze evidente clinic, celulele *erbB*$_2$ pozitive sunt identificate în măduvă la 68% din cazurile de cancere mamare şi la 28% din cazurile de cancer de colon. Aceste date sugerează că expresia *erbB*$_2$ este un marker al celulelor cu fenotip metastatic, ceea ce presupune un avantaj selectiv privind supravieţuirea în cursul metastazării.

Expresia crescută a oncogenelor *myc*, *erb*, *K-ras* şi *hst* a fost observată în cancerul gastric metastatic, iar supraexpresia *mdm-2* este întâlnită în osteosarcoamele metastatice. Această activare sau supraexpresie a oncogenelor este un fenomen comun în cancerele metastatice. Alte oncogene implicate în inducerea potenţialului metastatic sunt VEGF, Mts1, Mta1, Tiam1, *mos*, *raf*, *src*, *fes*, *myc* etc.

Scanned with OKEN Scanner

Pierderea funcţiei genelor supresoare (p53, Rb) a fost implicată de asemenea în dobândirea capacităţii de dezvoltare a metastazelor pentru unele tipuri de tumori, deşi nici una nu pare a fi implicată în toate tipurile tumorale. Până în prezent se cunosc cinci gene supresoare de tumori care inhibă metastazarea: NME1, KiSS1, KAT1, caderina E şi MKK4.

Din acest motiv, se pare că abilităţile necesare pentru a metastaza, nu sunt datorate unei singure gene metastatice ce reglează toate proprietăţile tumorale. Pare mult mai probabil că reglarea expresiei genelor care contribuie la funcţionarea cascadei metastatice este efectuată cu diferite gene reglatorii (oncogene şi gene supresoare), într-o manieră dependentă de ţesutul specific în care se produce metastazarea.

Este important de subliniat că nici unul dintre procesele implicate în metastazare nu este străin de mecanismele normale existente în organism. Celulele maligne utilizează aceleaşi mecanisme degradative şi invazive care sunt utilizate în procese normale precum migrarea celulară şi remodelarea tisulară din cursul dezvoltării embrionare, a cicatrizării tisulare sau a invaziei trofoblastului în peretele uterin. Diferenţa între aceste procese normale şi cele maligne este că, în timp ce primele sunt precis reglate de mecanismele genetice de control, cele maligne reprezintă o „caricaturizare" a proceselor normale apărând amplificate şi lipsite de control.

Etapele metastazării

Etapele ce intervin în procesul metastazării sunt următoarele (vezi fig. 6.1 şi tab. 6.1):

1. Proliferarea tumorală necontrolată;
2. Detaşarea celulelor din tumora primară;
3. Invazia matricei extracelulare;
   - Ataşarea (ancorarea);
   - Distrugerea proteolitică a MB;
   - Migrarea celulelor maligne prin breşa membranei bazale în stromă.
4. Angiogeneza;
5. Pătrunderea celulelor tumorale în vasele de sânge şi limfatice (metastazare limfatică şi hematogenă);
6. Circulaţia celulelor tumorale şi oprirea lor în organe aflate la distanţă;
   - Metastazarea limfatică;
   - Metastazarea hematogenă.
7. Supravieţuirea şi transportul celulelor în circulaţie;
8. Extravazarea (scăparea celulelor tumorale din circulaţie);
9. Creşterea şi dezvoltarea celulelor sub forma unor tumori secundare;
10. Interacţiunea cu mecanismele imune ale gazdei şi rezistenţa la tratament;
11. Generalizarea metastazelor.

O anomalie fenotipică patognomonică este dereglarea controlului ciclului celular. Transformarea celulei normale într-o celulă malignă depinde de mutaţiile ce au loc în genele ce controlează progresia normală a ciclului celular. Descoperirea în 1970 a oncogenelor şi a supraexpresiei acestora a indus concepţia că celulele anormale sunt rezultatul unui semnal de proliferare intens. Descoperirea în 1980 a genelor supresoare de tumori a sugerat că anomaliile de creştere survin şi prin scăderea intensităţii semnalelor celulare ce se opun proliferării.

Scanned with OKEN Scanner

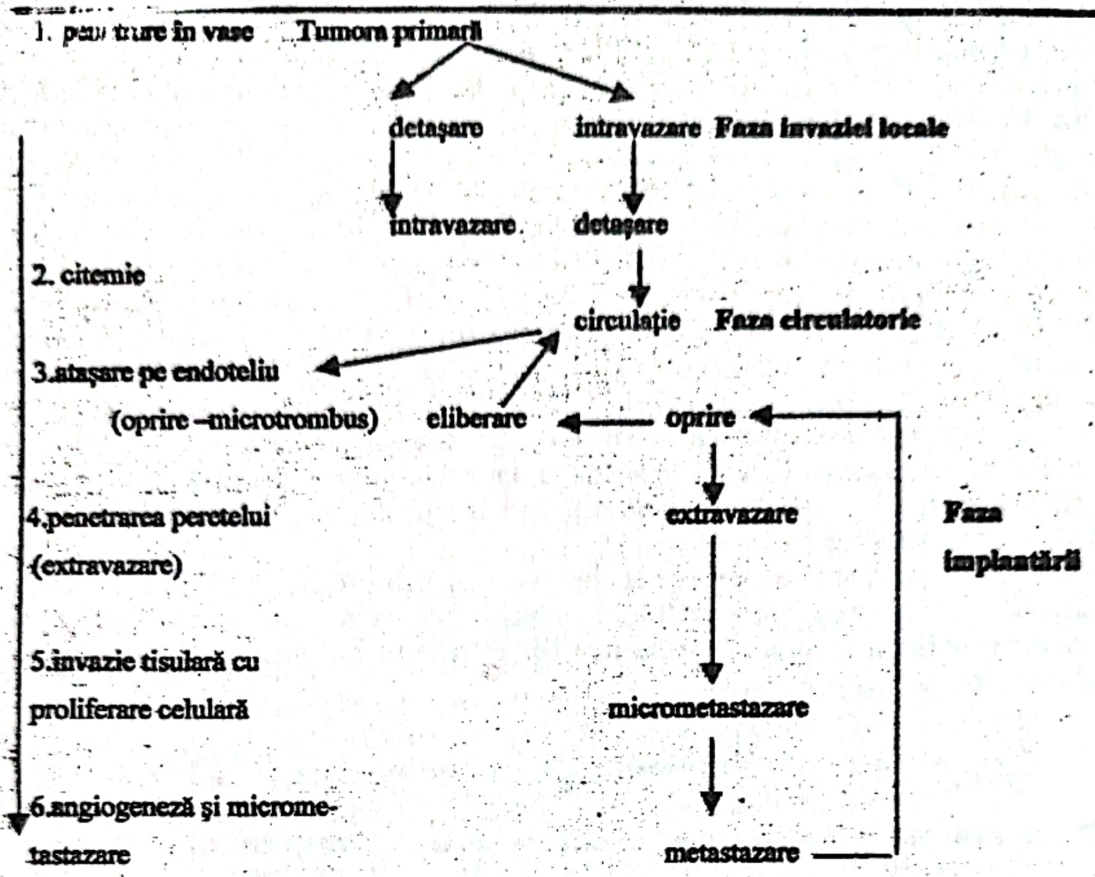


Figura 6.1. *Etapele procesului de metastazare*

Procesul de metastazare depinde atât pe proprietăţile tumorii (A), cât şi de mecanismele de apărare ale gazdei (B) (tabelul 6.1).

A	B
1. Creştere tumorală autonomă, presiunea proliferării; 2. factori mecanici şi osmotici, difuziune în lungul căilor de minimă rezistenţă; 3. diminuarea adeziunii celulare (coeziunii) şi detaşarea celulelor din tumoră; 4. locomoţie celulară, mişcările active, proprii ale celulei tumorale; 5. eliberarea de enzime de degradare celulară cu proprietăţi litice tisulare; 6. factori citotoxici şi blocanţi celulari; 7. lipsa "reducerii" mutuale a creşterii, între celulele tumorale ca şi între acestea şi ţesutul normal (absenţa inhibiţiei de contact); 8. alţi produşi secretaţi de tumoră.	1. bariera tisulară şi stromală a invaziei; 2. coeziunea şi adeziunea celulară normală; 3. inhibitori enzimatici tisulari şi serici (TIMP1 şi TIMP 2, PAI); 4. reacţii inflamatorii şi neinflamatorii; 5. reacţii imune specifice şi nespecifice; 6. reacţii vasculare; 7. nutriţie şi oxigenare.

Tabel 6.1. *Rolul tumorii şi al gazdei în metastazare*

Proliferarea tumorală necontrolată

Proliferarea tumorală necontrolată este rezultatul proceselor de carcinogeneză care se desfăşoară în cursul etapelor premaligină (iniţierea şi promoţia) şi malignă (progresia tumorală).

În cursul promoţiei, celulele iniţiate expansionează clonal în detrimentul celulelor normale. Oncogenele structurale (dominante) şi genele supresoare mutante determină

acţiuni biologice ce dereglează ciclul celular şi mecanismele sale de control. În mod normal, celulele sunt promovate în ciclul celular de către complexe kinazice dependente de cicline sintetizate de oncogene (ciclinele D şi E în faza G_1, ciclina A în faza S şi ciclina B în faza G_2). Punctele de control ale ciclului celular sunt numeroase (cel puţin şase), dintre care cel mai cunoscut este cel de la trecerea din faza G_1 spre faza S. Aceste puncte sunt perturbate funcţional, astfel încât celulele având defecte genetice (activări anormale ale protooncogenelor) scapă controlului şi se pot replica. De exemplu, lezarea ADN determină, în mod normal, blocarea celulelor în faza G_1. Gena p53 joacă un rol critic în mecanismele de control ce determină oprirea ciclului celular după lezarea ADN. Astfel, creşterea nivelului proteinei p53 determină activarea transcripţională a proteinei p21, ce inhibă complexul ciclină E/cdk2 care previne fosforilarea proteinei Rb, ducând la blocarea progresiei celulei din faza G_1 în faza S. Pierderea funcţiei normale a proteinei p53 determină o replicare anormală a ADN-ului lezat sau supravieţuirea anormală a unor celule destinate apoptozei. Celulele canceroase pot achiziţiona astfel trăsături fenotipice anormale precum: pierderea diferenţierii, creşterea motilităţii, invazivitatea sau scăderea sensibilităţii la citostatice.

Transformarea unei celule normale într-o celulă malignă „instabilă genetic" şi deci capabilă să „achiziţioneze" proprietăţile fenotipului invaziv şi metastazant, pare să fie rezultatul mutaţiilor survenite în genele care controlează progresia celulelor de-a lungul ciclului celular.

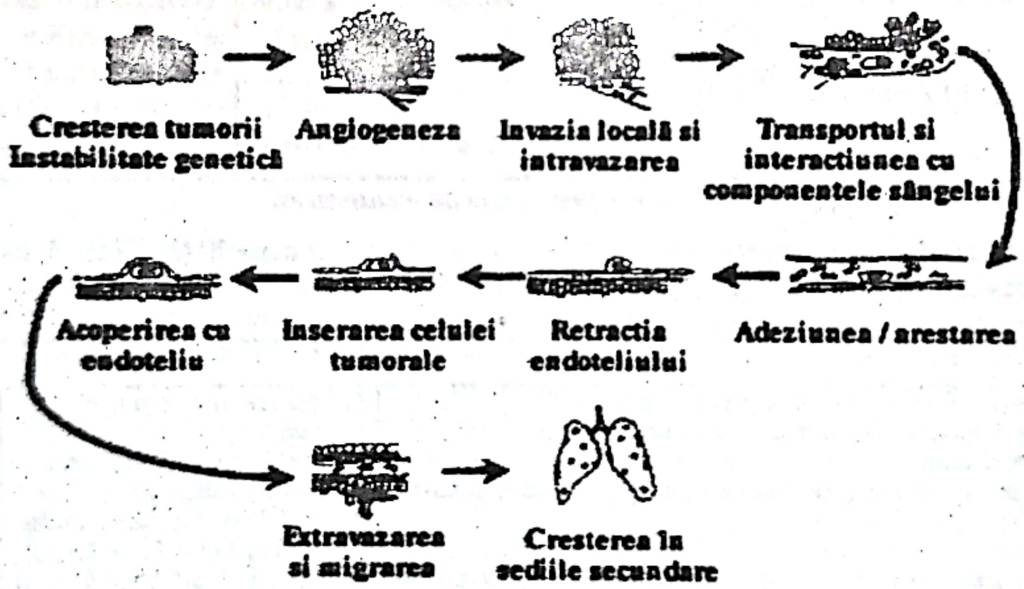


Figura 6.2. *Patogeneza metastazelor hematogene*

Invazia matricei extracelulare

Invazia matricei extracelulare este reprezentată de pătrunderea celulelor maligne prin membrana bazală şi invazia structurilor adiacente.

Organismul mamiferelor este alcătuit dintr-o serie de compartimente tisulare separate unele de altele prin matricea extracelulară. Matricea extracelulară este formată din membrana bazală (MB) şi stroma interstiţială. MB este o barieră biologică foarte eficace, fiind alcătuită din:

• Porţiunea colagenică (ce conţine colagen de tip IV, rar de tip V);

• Porţiunea necolagenică formată din fibronectină, laminină şi proteoglicani (lanţuri de glicozaminoglicani legaţi la un nucleu protidic; în MB tipul de glicozaminoglicani întâlnit este heparanul).

O particularitate a celulelor maligne este că prezintă un echipament enzimatic complet, atât împotriva componentei colagenice (colagenaze), cât şi împotriva celei necolagenice.

Conform *ipotezei celor trei etape*, secvenţa evenimentelor biochimice din cursul invaziei tumorale în matricea extracelulară este următoarea:

A. Ataşarea (ancorarea);
B. Distrugerea proteolitică a MB;
C. Migrarea celulelor maligne prin breşa membranei bazale în stromă.

A. Ataşarea

Ataşarea celulei maligne la structurile MB se face în mod normal prin intermediul unor structuri specializate numite „molecule de adeziune" (adhesion molecules). Dintre moleculele de adeziune exprimate la suprafaţa unei celule normale, care se regăsesc şi pe suprafaţa celulelor maligne, cele mai cunoscute sunt:

• *Receptorii pentru laminină* sunt proteine cu rol în adeziunea celulară. Numeroase celule maligne conţin receptori de înaltă afinitate pentru laminină. Astfel, celulele canceroase din tumorile de colon şi sân conţin un număr mare de receptori pentru laminină (neocupaţi) pe întreaga suprafaţă celulară. În contrast cu celulele normale, receptorii pentru laminină ai celulelor intens invazive sunt amplificaţi şi distribuiţi pe întreaga suprafaţă celulară.

• *Integrinele* sunt o a două clasă de receptori de adeziune la matricea extracelulară. Rolul integrinelor este alinierea proteinelor de adeziune de la suprafaţa celulei precum fibronectina cu componentele citoscheletului cum sunt talina sau actina, ducând la modificarea formei celulei.

• *Caderinele* sunt molecule de adeziune celulară calciu-dependente. Familia caderinelor este împărţită în trei subclase: caderine E (epiteliale), caderine N (neurale) şi caderine P (placentare). Familia caderinelor E este implicată în inhibarea potenţialului de invazivitate locală.

Fenomenul de ataşare a celulelor prin intermediul moleculelor de adeziune se manifestă şi în timpul circulaţiei celulelor tumorale în vasele de sânge şi al extravazării acestora.

B. Distrugerea proteolitică a MB

În timpul metastazării există o serie de bariere structurale prin care celulele tumorale trebuie să treacă. Proteoliza barierelor tisulare nu este o proprietate unică a celulelor tumorale, fiind utilizată şi în procese normale precum implantarea trofoblastului, morfogeneza embrionară, remodelarea tisulară sau angiogeneza, dar este limitată ca durată şi ca intensitate şi este controlată la mai multe nivele.

După ataşarea celulelor tumorale la MB, acestea secretă enzime hidrolitice (sau determină celulele locale să secrete aceste enzime) ce vor degrada matricea extracelulară (inclusiv glicoproteinele de adeziune). Liza MB are loc într-o porţiune localizată foarte aproape de zona de adeziune celulară, unde cantitatea de enzime proteolitice o depăşeşte pe aceea a inhibitorilor proteazici prezenţi în matrice şi ser. Enzimele proteazice sunt direcţionate spre cele două componente ale MB: porţiunea colagenică şi porţiunea necolagenică. Sistemele enzimatice implicate în proteoliză se pot împărţi în:

Scanned with OKEN Scanner

- Metaloproteaze;
- Proteaze serice (serin-proteaze),
- Cistein-proteaze şi endoglicozidaze;
- Aspartaze şi treoninaze.

1. *Metaloproteazele (colagenazele)*

Metaloproteazele (MMP) sunt o familie de proteine transmembranare capabile să distrugă în anumite condiţii matricea extracelulară şi MB. În funcţie de substratul pe care acţionează, există 3 subgrupe majore de MMP:

- Colagenazele ce degradează colagenul fibrilar;
- Stromelizinele ce degradează proteoglicanii şi glicoproteinele;
- Gelatinazele ce sunt active în mod particular asupra colagenului denaturat (gelatina).

Activitatea MMP este înalt reglată la mai multe nivele de către factori biologici activi precum factorii de creştere, hormonii, oncogenele sau promotorii tumorali.

Secreţia şi activarea metaloproteazelor sunt bine controlate în ţesuturile normale de către inhibitorii naturali ai proteazelor denumiţi TIMP (Tumor Inhibitory Metalloproteinazis). Inhibitorii naturali ai proteazelor, precum inhibitorii tisulari ai metaloproteazelor (TIMP) sau inhibitorii activatorilor de plasminogen, pot funcţiona ca proteine supresoare ce inhibă invazia tumorală şi metastazarea. La nivelul celulelor endoteliale au fost izolaţi doi membri ai familiei inhibitorilor de metaloproteaze: $TIMP_1$ şi $TIMP_2$.

2. *Proteazele serice*

Proteazele serice participă la invazia locală prin acţiunea asupra componentei necolagenice a membranei bazale. Tumorile maligne determină activarea factorilor plasmatici printre care şi activatorii plasminogenului.

Activatorii plasminogenului se prezintă sub două forme:

- Activatori de tip urokinază (descoperiţi în urina umană);
- Activatori tisulari (extraşi din ţesuturile umane).

S-a demonstrat o activitate crescută a proteazelor serice în sarcoamele de părţi moi (fibrosarcoame), melanoame, cancerele pulmonare şi mamare.

3. *Cistein-proteazele şi endoglicozidazele*

Cistein-proteazele sunt reprezentate de catepsinele B, L şi D care sunt enzime lizozomale.

Endoglicozidazele sunt enzime cu acţiune asupra proteoglicanilor din structura matricei extracelulare. Activitatea endoglicozidazelor a fost evidenţiată, în mod particular, în celulele de melanom.

Într-un interval de două până la opt ore după adeziunea de MB, la punctul de contact cu celula malignă se produce sub acţiunea acestor enzime o degradare localizată.

C. Migrarea celulelor maligne prin breşa membranei bazale în stromă

Migrarea celulelor maligne prin breşa membranei bazale în stromă este un proces de mare importanţă, nu numai în invazia locală dar şi în migrarea la distanţă a celulelor maligne. În etapa invaziei locale locomoţia se produce prin MB spre stromă, la nivelul zonei proteolizate a matricei extracelulare.

Un eveniment important este emiterea unui pseudopod la nivelul polului inferior al celulei. Pseudopodul serveşte ca organit de direcţionare a mişcării celulei şi ca senzor

Scanned with OKEN Scanner

de chemotaxie. Inducţia pseudopodului este direcţionată şi reglată de suprafaţa celulei ligand şi implică o mobilizare coordonată a elementelor citoscheletului ce interacţionează cu suprafaţa internă a MB. Celula malignă trebuie să-şi adapteze forma la „textura" tisulară adiacentă şi să-şi genereze o forţă de propulsie necesară pătrunderii şi migrării locale. Aceste două activităţi sunt îndeplinite cu ajutorul unor organite celulare fibrilare care intră în alcătuirea citoscheletului. Acestea sunt reprezentate de filamente lungi de actină (cu proprietăţi contractile) şi vinculina (care leagă filamentele de actină în punctele de contact). În celulele epiteliale de colon s-a demonstrat că pierderea organizării fibrelor de actină marchează tranziţia de la formele non-invazive spre formele invazive, maligne. Variantele celulare înalt metastazante îşi pierd punctele de adeziune determinate de plăcile de vinculină.

Locomoţia celulelor tumorale se produce prin intermediul unor factori diferiţi ca origine care joacă rol de *chemoatractanţi*. Chemotaxia semnifică mobilizarea direcţionată prin factori solubili, spre deosebire de haptotaxie ce presupune factori imobili sau chemochinezie ce semnifică o motilitate întâmplătoare. Aceste proprietăţi sunt mediate printr-o varietate de factori derivaţi din tumoră şi din ţesuturile gazdei precum:

- Fragmente de colagen;
- Fragmente de complement;
- Factori de creştere tumorală: FGF, PDGF, TGF_{β}, IFNα şi β, autotaxina etc;
- Fragmente sau molecule intacte din matrice precum: fibronectina, laminina şi colagenul.

Motilitatea celulelor tumorale poate fi direcţionată şi de factori imobili (haptotaxie) precum laminina şi fibronectina.

Celulele maligne pot să-şi secrete şi proprii lor factori de stimulare a locomoţiei: „autocrine motility factors" (AMF) ce implică activarea fosfolipazelor C şi A_2. Sinteza de AMF este controlată de produsul oncogenei *H–ras*.

În cursul etapelor invaziei locale (ataşare, proteoliză şi locomoţie) se selectează o populaţie de celule ce aparţin fenotipului invaziv, adică celule capabile să reacţioneze prin adeziune la colagenul de tip IV, fibronectină şi laminină şi să migreze puternic ca răspuns al gradientelor de laminină şi fibronectină solubile şi insolubile.

Angiogeneza

Proliferarea şi supravieţuirea celulelor tumorale este dependentă de un aport corespunzător de factori nutritivi şi de eliminarea cataboliţilor toxici. După o fază de creştere „avasculară", în care nutriţia s-a făcut prin difuziune simplă atâta timp cât MB a fost intactă, nutriţia celulelor tumorale este periclitată. Tumora are nevoie de propriile vase de sânge pentru nutriţie şi dezvoltare.

Procesul de angiogeneză (neovascularizaţie) este indus de tumoră printr-o varietate de factori. ***Fenomenul de formare a unei reţele vasculare tumorale proprii se numeşte angiogeneză.*** Angiogeneza este un proces normal, care intervine în numeroase fenomene precum dezvoltarea placentei, vascularizaţia organelor şi vindecarea plăgilor.

În aceste condiţii fiziologice, angiogeneza este înalt reglată, fiind activată numai pentru perioade foarte scurte de timp şi apoi oprită.

Mecanismele angiogenezei tumorale sunt asemănătoare cu cele normale, dar sunt necontrolate şi activate aleator. Inducţia angiogenezei este mediată de o multitudine de molecule care sunt eliberate atât de tumoră cât şi de celulele gazdei precum celulele epiteliale, celulele endoteliale, mezoteliale şi leucocitele. Printre aceste molecule se regăsesc membri din familia factorilor de creştere fibroblastică (FGF), din familia factorilor de creştere a endoteliilor (VEGF), familia factorilor de permeabilitate vasculară

Scanned with OKEN Scanner

(VPF), IL_8, angiogenina, angiotropina, factorul de creştere epidermal (EGF), fibrina, nicotinamidele, factorul de creştere trombocitar (PDGF), factorul de transformare (TGFα şi β), factorul de creştere insulinic (IGF_1) şi factorul de necroză tumorală (TNF) - tab. 6.2. Iniţial aceşti factori angiogenetici au fost cunoscuţi sub numele generic de factori angiogenetici tumorali (TAF) şi au fost descrişi de Folkman şi colaboratorii lui.

Angiogeneza este un proces secvenţial, ce porneşte de la celulele endoteliale ale microcirculaţiei. Pentru a genera noi vase (angiogeneză) sunt necesare trei etape:

- Distrugerea locală a laminei bazale endoteliale;
- Proliferarea celulelor endoteliale;
- Migrarea celulelor endoteliale de-a lungul laminei densa a MB.

Factorii angiogenetici menţionaţi mai sus intervin în diferitele etape ale acestei cascade. Extensia angiogenezei este determinată de balanţa dintre factorii de creştere ce stimulează neovascularizaţia şi cei care o inhibă. Vasele tumorale nu sunt identice cu cele ale ţesuturilor normale. Apar diferenţe în compoziţia celulară, permeabilitate, stabilitatea vasculară şi reglarea prin factori angiogenetici. Factorii inhibitori ai angiogenezei sunt: heparina, fragmentele de heparină, antiestrogenii (precum tamoxifenul), nafoxidina şi clomifenul.

Factori angiogenetici		Factori anti-angiogenetici
Factorul de creştere endotelial	(VEGF)	Trombospodina-1
Factorul de creştere plachetar	(PDGF α)	Factorul plachetar 4
Factorul de creştere fibroblastic beta	(FGFβ)	Angiostatin
Factorul de transformare a creşterii alfa	(TGFα)	Interferon alfa (IFNα)
Factorul de transformare a creşterii beta	(TGF-β)	Inhibitorii tisulari ai
Factorul de creştere epidermal	(EGF)	metaloproteinazelor
Interleukina-8	(IL-8)	Endostatin
Factorul de creştere hepatocitar	(HGF)	

Tabel 6.2. *Factori cu acţiune pro- şi anti-angiogenetică (lista neexhaustivă)*

Angiogeneza este un proces esenţial ce intervine în mai multe etape ale cascadei metastatice. Studiile de angiogeneză tumorală au dus la sinteza mai multor factori antiangiogenetici cu un posibil impact în terapia antitumorală. Studiile recente conduc la ideea că o creştere a densităţii microvascularizaţiei în ariile de neovascularizaţie tumorală constituie un factor important de prognostic negativ (de exemplu în cancerul mamar).

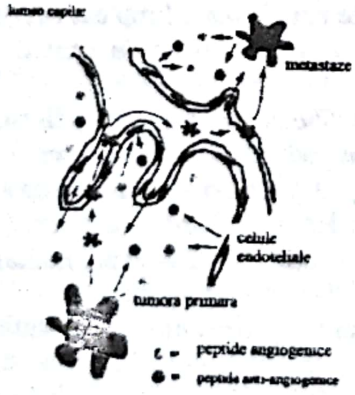


Figura 6.3.
Mecanismele angiogenezei

Tumora malignă primară secretă peptide cu rol atât angiogenetic cât şi anti-angiogenetic, ce acţionează asupra endoteliului vascular, stimulându-l să producă noi factori angiogenetici. Aceste peptide stimulează celulele endoteliale să prolifereze şi să

formeze noi vase. Mici depozite de celule tumorale, desprinse din tumora primară invadeaza matricea extracelulară; aceste celule intră în circulaţie printre celulele endoteliale şi extravazează la distanţă. Metastazele tumorale subendoteliale (M) secretă proprii factori angiogenetici promovând producerea de noi peptide angiogenetice şi proliferarea celulelor endoteliale, asigurând astfel neovascularizaţia metastazei.

Pătrunderea celulelor tumorale în vasele de sânge şi limfatice (intravazare)

Odată aflată în stroma interstiţială, tumora întâlneşte vasele limfatice şi sanguine ale gazdei (venule, capilare limfatice) sau vasele de neovascularizaţie cu pereţi defectuoşi, uşor de invadat. Celulele tumorale metastazează prin invazia vaselor de sânge şi limfatice. Rareori tumora disemineaza prin extensie directă într-o cavitate, pe calea seroaselor (peritoneu, pleură, pericard) sau pe calea lichidului cefalorahidian. Deşi clasic se ştie că sarcoamele metastazează predominant hematogen, iar carcinoamele predominant limfatic, această distincţie este arbitrară deoarece vasele de sânge şi limfaticele comunică frecvent şi s-a demonstrat că celulele tumorale ce invadează lanţurile ganglionare limfatice intră în sânge şi invers.

Capilarele, venulele şi vasele limfatice ale gazdei ca şi vasele de neoformaţie ale tumorii oferă o rezistenţă minimă la penetrarea de către celulele tumorale datorită grosimii reduse a peretelui vascular şi a pierderii joncţiunilor intercelulare. Arteriolele şi arterele, cu pereţii mai groşi şi mai bogaţi în colagen şi fibre elastice, sunt mai rar invadate de tumoră.

Mecanismele de invazie ale celulelor tumorale prin pereţii vasculari şi limfatici nu sunt bine cunoscute, dar se presupune că participă aceleaşi mecanisme mecanice şi enzimatice invocate la invazia tumorală locală. Pe măsură ce tumora creşte presiunea exercitată asupra vaselor de sânge, limfatice şi asupra ţesuturilor sporeşte şi contribuie la „forţarea" spaţiilor intercelulare, dar aceste mecanisme nu sunt suficiente pentru a contribui la intravazare.

Circulaţia celulelor tumorale în sânge şi vasele limfatice (citemia) şi oprirea lor în organe aflate la distanţă

Diseminarea celulelor neoplazice se face pe calea vaselor limfatice şi sanguine unde acestea întâlnesc un mediu ostil, ce distruge cea mai mare parte a celulelor tumorale.

- **Metastazarea limfatică**

Vasele limfatice sunt uşor de penetrat pentru că au o MB subţire. Diseminarea se produce prin locomoţia celulelor maligne şi prin fenomenul de permeaţie, sub forma unor emboli tumorali compacţi ce invadează limfaticele din aproape în aproape (permeaţia limfatică). Caracteristic circulaţiei limfatice este prezenţa pe traseul său a ganglionilor limfatici. Metastazarea ganglionilor limfatici urmează dispoziţia anatomică în sensul drenării limfei, în ordinea distribuţiei staţiilor ganglionare.

Celulele tumorale pot determina la nivelul ganglionilor trei tipuri de influenţe: colonizare tumorală, stimulare reactivă sau nici un efect. Rolul ganglionilor în reţinerea celulelor tumorale este controversat.

Considerat iniţial o barieră mecanică şi imună eficientă în calea diseminării tumorale, s-a evidenţiat posibilitatea distrugerii celulelor maligne de către celulele imunocompetente din ganglion, sau dimpotrivă, posibilitatea colonizării maligne a ganglionului, constituind metastaza ganglionară, cu trecerea ulterioară din ganglion în circulaţia sanguină.

Ganglionii regionali suferă reacţii importante în cursul evoluţiei tumorii; iniţial, apare histiocitoză sinusală (hiperplazia histiocitară), asociată cu apariţia celulelor dendritice şi a macrofagelor foliculare care proliferează în centrii germinativi.

Scanned with OKEN Scanner

Există corelaţii între modificările ganglionare şi prognosticul neoplaziei; astfel, prezenţa unei predominanţe limfocitare paracortico-timodependente şi hiperplazia centrilor germinativi ar reprezenta o activitate imunogenă, cu prognostic mai bun decât în cazul ganglionilor cu depleţie limfocitară.

Acest subiect este important, deoarece problema înlăturării ganglionilor regionali odată cu chirurgia tumorii primare a cunoscut diferite atitudini. Prelevarea adenopatiilor regionale („sampling" în cancerele de colon, mamar, melanom etc.) nu are un rol terapeutic, ci oferă un bun element prognostic şi de individualizare a terapiilor antineoplazice.

- **Metastazarea hematogenă**

Se dezvoltă în etape secvenţiale:

- Penetrarea în vasele de sânge;
- Eliberarea celulelor tumorale din conglomeratul tumoral şi circulaţia celulelor maligne (citemia);
- Oprirea la nivelul patului capilar parenchimatos;
- Multiplicarea şi creşterea în stroma vasculară;
- Expansiunea tumorală.

După ce celulele tumorale invadează vasele limfatice şi sanguine acestea formează un embol local prin interacţiunea cu alte celule tumorale şi cu celulele sanguine precum şi prin stimularea depunerii de fibrină.

În cursul circulaţiei celulelor tumorale se disting mai mult subetape:

a) Detaşarea

Din embolusul iniţial, format la locul intravazării, se desprind celule tumorale individuale sau emboli tumorali în cadrul procesului de detaşare tumorală. Detaşarea celulelor tumorale este un moment important al metastazării dar puţin cunoscut. Sunt discutate mai multe mecanisme implicate precum:

- Efectele factorilor de creştere;
- Necroza mediată de TNF;
- Acţiunea enzimelor de degradare, mai concentrate în ariile de necroză;
- Recircularea celulelor tumorale arestate iniţial.

b) Circulaţia propriu-zisă a celulelor tumorale

Circulaţia sanguină şi limfatică reprezintă un mediu foarte ostil pentru celulele tumorale, 80% dintre acestea fiind distruse la acest nivel. Restul celulelor tumorale circulă agregate între ele (*agregare homeotipică*) sau ataşate de trombocite, eritrocite, limfocite (*agregare heterotipică*). Aceste embolusuri tumorale sunt acoperite de o peliculă de fibrină cu rol de protecţie şi ulterior sunt sechestrate la nivelul micii circulaţii. Celulele tumorale „arestate" în circulaţia sanguină pot supravieţui 2-3 săptămâni. Prezenţa celulelor tumorale în sânge (citemia) nu semnifică neapărat metastazarea şi are mică valoare ca factor prognostic pentru metastazele clinice. Aşa cum s-a menţionat, majoritatea celulelor tumorale care intră în circulaţie sunt rapid distruse. Distrugerea celulelor tumorale în timpul citemiei poate fi atribuită mai multor caracteristici ale celulelor tumorale: deformabilitatea, agregabilitatea de suprafaţă şi moleculelor de adeziune, cât şi a unor factori din mediul gazdă, precum turbulenţele sanguine, celulele NK, macrofagele şi trombocitele. La fel, trecerea celulelor tumorale prin patul capilar le supune la noi solicitări prin forţele de adeziune şi oxidul nitric (NO) produs de celulele endoteliale. În mod special, NO determină efecte multiple ce pot influenţa soarta metastazării: vasodilataţie, agregare plachetară şi efecte citotoxice asupra macrofagelor.

Scanned with OKEN Scanner

c) Arestarea celulelor tumorale (sechestrarea), adeziunea şi extravazarea

Odată aflaţi în circulaţie, embolii tumorali se ataşează ferm de stratul intern al intimei vaselor şi sunt „sechestraţi" în teritoriile capilare ale diverselor organe. După sechestrarea celulelor tumorale în sânge sau limfă au loc următoarele evenimente:

i) Aderenţa la endoteliu;
ii) Retracţia celulelor endoteliale;
iii) Distrugerea MB vasculare;
iv) Locomoţia celulelor tumorale în parenchimul organului gazdă.

i) Aderenţa la endoteliul vascular

Celulele tumorale se ataşează foarte ferm de peretele vascular dacă există leziuni discrete ale acestuia. De asemenea, şi alţi factori în afară de cei mecanici sunt implicaţi în arestul celulelor tumorale la nivelul patului vascular. Astfel, adeziunea celulelor tumorale la endoteliul vascular se poate efectua prin mecanisme similare cu acelea utilizate de leucocite în cursul inflamaţiei.

Suprafaţa celulelor endoteliale conţine o varietate de componente specializate în adeziune, precum molecule de adeziune nespecifice între care: CD-44, integrine, lectine (substanţe asemănătoare celor vegetale ce se leagă de structuri carbohidrat bine definite ce reglează aglutinarea trombocitelor), sau specifice precum: L-CAM, N-CAM (prin mecanism heterofilic).

Astfel, s-a elaborat teoria conform căreia celula endotelială îşi selectează anumite variante metastatice prin intermediul glicoproteinelor de suprafaţă.

Mecanismele de adeziune tumorală sunt similare cu mecanismele de adeziune utilizate de organismul normal. De exemplu, limfocitele T sunt stimulate să migreze către spaţiile extravasculare unde se găsesc antigenele specifice. Celula endotelială este stimulată să-şi exprime moleculele de adeziune de către IL-1 şi TNF. Ataşarea iniţială a leucocitelor de peretele vascular este reglată de o familie de molecule de adeziune numite selectine. Fenomenul de adeziune este un proces complex, ce implică cel puţin patru familii de molecule de adeziune: integrine, imunoglobuline, selectine şi caderine. Dintre alte numeroase clase de molecule de adeziune implicate amintim: receptorul CD-44, integrinele $\alpha_5\beta_1$ şi $\alpha_6\beta_1$ şi β_4 galactozil galactina 3.

ii) Retracţia celulelor endoteliale

Este un eveniment ce are loc la un interval de 1-4 ore de la adeziune. Retracţia celulelor endoteliale expune suprafaţa MB (stratul subendotelial) la acţiunea celulelor tumorale. Matricea extracelulară oferă un mediu mult mai bun pentru adeziunea celulelor tumorale prin componente precum fibronectina, laminina, trombospodina şi altele.

iii) Solubilizarea membranei bazale

Mecanismele de degradare ale MB sunt aceleaşi cu cele descrise la „invazia locală". Celulele tumorale înalt metastazante eliberează o baterie de enzime proteolitice între care: colagenaze de tip I şi III, stromelizină, elastază, heparinază, catepsină D şi activatori de plasminogen.

iv) Locomoţia celulelor tumorale

Un component al metastazării este migraţia celulelor tumorale. Aceasta a fost prezentată în mai multe etape ale metastazării şi are loc şi acum după acelaşi scenariu.

Scanned with OKEN Scanner

Formarea şi creşterea metastazelor în sediile secundare

Etapa finală a cascadei metastatice este reprezentată de proliferarea tumorală în sediile secundare. În cursul procesului metastatic interacţiunea dintre celulele metastatice şi organismul gazdă este continuă. Semnalele biologice ajunse pe căile autocrine, paracrine sau endocrine, singure sau în asociere, stimulează sau inhibă celulele tumorale în direcţia proliferării, ca urmare a echilibrului pozitiv sau negativ dintre reglatori.

Prezenţa factorilor de creştere tisulari inhibitori sau stimulatori este corelată cu organul specific de metastazare. Sunt cunoscuţi puţini factori stimulatori ai creşterii. Astfel, a fost izolat un factor stromal ce stimulează creşterea celulelor prostatice în os. Au fost purificaţi şi izolaţi, de asemenea, o serie de inhibitori tisulari incluzând: TGF_{β}, monostatina, amphiregulina, produsul genei *nm23* (antimetastatică) precum şi WDNM-1 şi 2, cu rol supresor. Factorii autocrini şi paracrini ce controlează repararea leziunilor tisulare sunt implicaţi în stimularea proliferării în sediile secundare. Între aceştia au fost identificaţi: TGF_{α}, factorul de creştere al hepatocitelor (HGF) şi factorul de creştere a celulelor epiteliului de colon. Aceşti factori eliberaţi de ţesuturi determină şi creşterea celulelor tumorale.

Celule tumorale invadează stroma organului gazdă şi dezvoltă o reţea vasculară prin fenomenul angiogenezei, iar apoi reintră în circulaţie, determinând metastaze secundare (metastazele metastazelor).

Reglarea metastazelor prin micromediul de organ. Teoriile metastazării

De-a lungul timpului s-au confruntat două teorii cu privire la specificitatea distribuirii metastazelor în organe:

Teoria specificităţii de organ (seed and soil)

În 1889, S. Paget publica în revista Lancet un studiu pe 73 de paciente decedate prin cancer mamar, semnalând că metastazele cele mai numeroase se întâlneau în ficat, pulmon, os, creier şi suprarenale, în timp ce alte organe ca rinichii, cordul, splina şi muşchii nu prezentau metastaze. Paget stipula că distribuţia metastazelor nu este întâmplătoare ci favorizată de anumite particularităţi ale organelor. Teoria se numeşte şi „sămânţă-sol" (seed and soil).

Teoria hemodinamică (anatomică)

În 1929, James Ewing combătea teoria „seed and soil" sugerând că diseminarea metastazelor este rezultatul structurii anatomice a sistemului vascular (teoria hemodinamică).

Ambele ipoteze sunt corecte pentru că metastazele regionale pot fi atribuite particularităţilor mecanice şi anatomice, dar metastazele la distanţă sunt în funcţie de tipul de cancer. Datele recente indică că metastazarea este un proces înalt selectiv şi nu adaptativ al celulelor tumorale în ceea ce priveşte angiogeneza, motilitatea, embolizarea, intravazarea, supravieţuirea în circulaţie, sechestrarea lor în patul capilar şi extravazarea în parenchim.

Celulele tumorale pot adera la microvascularizaţia de organ, dar extravazarea în parenchim şi creşterea în anumite organe este dictată de o multitudine de factori, între care şi cei specifici de organ. Astfel, introducerea şunturilor peritoneo-venoase pentru paleaţia ascitei maligne a creat un experiment natural de studiu al factorilor ce afectează metastazarea. În ciuda intrării în circulaţie a milioane de celule tumorale, la autopsia pacienţilor nu s-a constatat o creştere a frecvenţei metastazelor pulmonare. Rezultatele acreditează ipoteza „seed and soil" a lui Paget. Se presupune că există o modulare specifică de organ a fenotipului metastatic al celulelor tumorale.

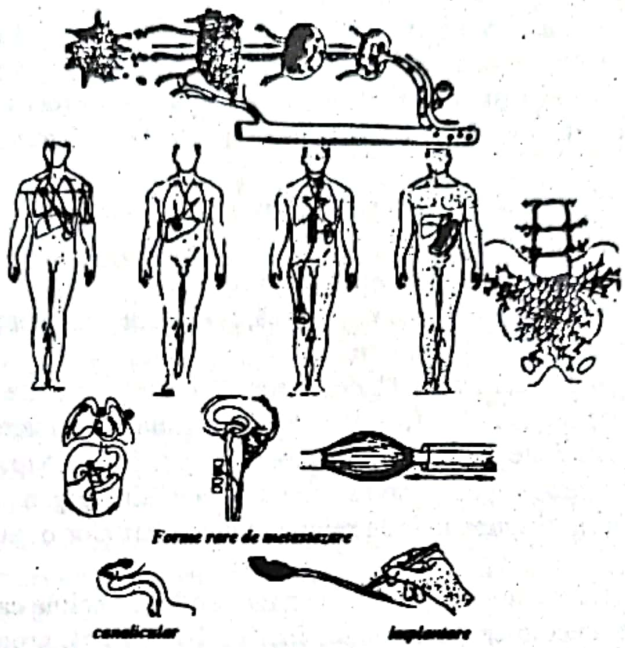


Figura 6.4. *Modele de metastazare: limfogenă, hematogenă, cavitară*

Interacţiunea cu mecanismele de apărare ale gazdei şi scăparea de sub controlul sistemului imun

Deşi celulele tumorale sunt înalt antigenice, gazda nu este capabilă să elimine metastazele prin mecanisme imune. Celulele neoplazice întâlnesc celulele sistemului imun în cursul circulaţiei limfatice şi sanguine şi în cursul invaziei locale.

În procesul recunoaşterii imune intervine complexul major de histocompatibilitate (MHC). Moleculele MHC sunt glicoproteine specifice fiecărui individ, reprezentând semnalul pentru „self". Antigenele străine sunt prezentate sistemului imun asociate antigenelor MHC. Acestea sunt împărţite în două clase. Clasa I este implicată direct în interacţiunile de distrugere celulară. Gena $H_2\delta$ (la şoarece codifică antigenele MHC) intervine în eşecul sistemului imun atunci când interacţionează cu un anumit antigen. Un antigen tumoral asociat cu $H_2\kappa$ va fi anihilat de către celulele killer, în timp ce atunci când este ataşat de la molecula $H_2\delta$, rămâne nerecunoscut.

Limfocitele citotoxice recunosc alterările de suprafaţă ale celulelor neoplazice asociate cu antigenele MHC. Experimentele pe şoarece au demonstrat că proprietăţile metastatice ale anumitor tumori sunt corelate cu expresia antigenelor MHC de clasă I. Utilizând liniile clonale ale unor tumori maligne precum fibrosarcomul T_{10}, s-a demonstrat o corelaţie între potenţialul metastatic şi expresia antigenelor $H_2\delta$ şi $H_2\kappa$. Clonele metastatice posedă antigene $H_2\delta$ la suprafaţa lor, sugerând că acestea contribuie la potenţialul metastatic al acestor clone. Aceste rezultate susţin faptul că celulele $H_2\kappa$ + sunt mult mai imunogene şi mult mai susceptibile de a fi distruse de către limfocitele citotoxice decât cele $H_2\kappa$ negative. Mecanismele de „scăpare" a celulelor tumorale de sub acţiunea sistemului imun sunt numeroase şi departe de a fi lămurite. Acestea sunt detaliate în capitolul de „Imunologie tumorală".

Scanned with OKEN Scanner

Concluzii

1. Neoplasmele sunt heterogene din punct de vedere a capacităţii metastatice.
2. Există argumente solide că dezvoltarea clonelor metastatice într-o populaţie tumorală este mai curând rezultatul unei instabilităţi genetice decât a unui proces de aderare în anumite organe a unor celule tumorale ce prezintă un avantaj selectiv de invazie şi metastazare.
3. Metastazarea este un proces secvenţial şi selectiv non-random sau uneori random bazat pe:
   - mecanisme genetice: mutaţii ale genelor reglatorii;
   - mecanisme epigenetice: amplificare genică, activare diferenţiată, control transcripţional/translaţional, metilare/dimetilare.
4. Numai acele celule cu un set „corect" de proprietăţi sunt capabile să determine comportamentul specific de organ. Au fost izolate subpopulaţii celulare cu potenţial metastazant înalt şi cu specificitate de organ (soil theory-Paget; Fidler-Nicolson). Fiecare sistem particular, tumoră-gazdă poate avea specificitate de organ printr-un set corespunzător de proprietăţi şi răspuns unic la micromediul diferitelor organe (metastaze specifice de organ).
5. Incidenţa şi numărul metastazelor sunt o funcţie a numărului de celule care au acces la un organ pe căile naturale anatomice (teoria diseminării a lui Ewing); procesele random (probabilistice) pot masca specificitatea de organ.
6. Creşterea metastazelor reprezintă etapa finală a numeroase evenimente letale în urma cărora supravieţuiesc numai un număr mic de celule.
7. Momentul desprinderii şi migrării celulelor tumorale nu depinde de momentul în care tumora primară a devenit clinic perceptibilă.
8. Cantitatea de celule tumorale nu reflectă numărul metastazelor ulterioare; emboliile tumorale reprezintă metastaze potenţiale.
9. În fiecare etapă din lanţul metastatic apar interacţiuni între proprietăţile celulelor tumorale şi reacţiile gazdei; există mecanisme multiple ce operează în paralel.
10. În fazele terminale, metastazele multiple fără specificităţi de organ, pot fi datorate creşterii sintezei de molecule autocrine tumorale care modulează adeziunea, invazia şi creşterea. Celulele metastatice au rate de mutaţie mai mari ca cele nemetastatice; dacă tratamentul nu distruge toate populaţiile celulare, cele care supravieţuiesc vor produce rapid noi variante mai agresive şi rezistente la tratament.
11. Eficienţa terapeutică este condiţionată de identificarea prin markeri a bolii metastatice subclinice (metastaze oculte) şi aplicarea chimioterapiei pre- sau post-operatorii şi/sau a radioterapiei la nivel cerebral, pulmonar, abdominal.
12. Combaterea generării de noi variante fenotipice în timpul terapiei, se face prin reducerea intervalelor dintre secvenţele terapeutice, urmărind distrugerea fracţiunilor susceptibile care au supravieţuit tratamentului, înainte ca acestea să genereze noi variante fenotipice rezistente la tratament. Cura metastazei necesită distrugerea tuturor celulelor.

Alte localizări metastatice mai puţin obişnuite şi mai puţin frecvente

1.Metastazele mediastinale se manifestă sub forma sindromului de compresiune a venei cave superioare, compresiune esofagiană, pleurezii şi/sau pericardite. Când ganglionii mediastinali sunt blocaţi, tratamentul local intrapleural este ineficace.

Scanned with OKEN Scanner

2.Metastaze intraoculare şi orbitare. Metastazele coroidiene se întâlnesc în cancerul mamar, pulmonar. melanom, cancerul tiroidian, renal. Clinic debutează cu scotoame, uneori glaucom secundar. Metastazele orbitare apar mai frecvent în leucemii, limfoame, neuroblastoame, sarcom Ewing şi se prezintă sub formă de exoftalmie unilaterală cu ptoză, diplopie, pierderea vederii.

3.Metastaze în glandele endocrine, cel mai frecvent în suprarenală (27%), apoi ovar (11%), tiroidă sub forma unui nodul solitar (1%), lobul posterior al hipofizei (1,2%), în: cancerul mamar, pulmonar, renal, gastrointestinal, melanom, prostată.

4.Metastazele gastrointestinale apar mai rar (2%), în cancerul mamar, pulmonar, ovarian, melanom sub formă de metastaze submucoase metacrone. Clinic realizează sindroame ocluzive prin stenoză localizată sau nişă malignă.

5.Metastazele cutanate, subcutanate şi musculare multiple sunt asociate cu alte localizări metastatice. Pot apare la nivelul peretelui toracic, abdominal posterior, scalp, membre. Apar (15-20%) în cursul evoluţiei cancerului mamar, pulmonar, colon, renal, col uterin, vezică, ovar, esofag. O formă particulară este metastaza ombilicală (Sister Mary Joseph Nodule) în cancerul vezical, ovarian, pe calea uracei.

6.Metastaze ovariene. În 1/3 cazuri, metastazele ovariane se evidenţiază înaintea tumorii primare ca în tumora Krukenberg (metastaze ovariene de la un neoplasm gastrointestinal). Sunt cunoscute metastazele ovariene în cancerul mamar.

7.Metastaze genito-urinare. La nivelul rinichiului există 7,6% metastaze evidenţiate necroptic, după cancerul pulmonar, mamar, colon, rinichi opus, tiroidă, melanom, orofaringe, în special la nivelul cortexului renal, clinic realizând aspect de infarct şi hematurie.

8.Metastaze cardiace. Apar la nivelul pericardului şi miocardului (rar) în melanoame, cancerul bronşic, mamar, limfoame, leucemii, mai mult prin extensie directă. Numai 10% au manifestări clinice sub formă de pancardită acută cu tamponadă cardiacă şi mult mai rar pseudoangor, tahiaritmii ectopice, bloc atrio-ventricular, insuficienţă cardiacă congestivă neexplicabilă. Este necesară diferenţierea de efectele cardiace ale chimioterapiei şi radioterapiei.

9.Metastazele epidurale, intradurale, peridurale. Calea de extensie a cancerelor toracice, abdominale şi pelviene este reprezentată de sistemul venos perivertebral, prin care se pot realiza metastaze epidurale cu compresiune medulară.

10.Extensia limfoamelor maligne se poate efectua de la ganglionii mediastinali şi preaortici spre spaţiul epidural.

11.Invazia perineurală este întâlnită în cancerul apexului pulmonar, mamar, de prostată şi vezică. Compresiunea medulară este realizată cel mai frecvent de metastazele vertebrale şi epidurale în canalul medular; un număr redus se datorează metastazelor *intradurale* arahnoidale de la tumori cerebrale: meduloblastom, glioblastom, ependimom malign şi foarte rar, metastazelor *intramedulare*.

Bibliografie selectivă

1. Balch C.M.,Houghton A.N., Milton G.W., Sober A.J, Song S.J.: Cutaneous melanoma, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia (PA), 1991.
2. Chambers A.F., Matrisan L.M.: Changing view of the role of matrix metalloproteinases în metastasis, J.N.C.I., 1997, vol.89 (17), 1260-1270.
3. Clinical Oncology, 7th edition, Wiley –Liss, New York, 1999, 45-62.

Scanned with OKEN Scanner

4. Fidler I.J.: Molecular biology of cancer: invasion and metastasis, în DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds): Cancer: Principles and practice of oncology, 5th edition, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1997, 135-147.
5. Liotta L.A., Stetler-Stevenson- Principles of molecular cell biology of cancer: cancer metastasis, în DeVita V.T., Rosenberg S.A., Hellman S. (eds): Cancer: principles and practice of oncology, 4th edition, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1993,134-141.
6. Paget S.: Lancet l, 1889, 507-513.
7. Sikora K.- The molecular basis of cancer. În Pollock RE (ed)-UICC-Manual of Ther.1998; 77:135-148.
8. De Vita VT Jr. (ed.) – Cancer:Principles and practice of oncology, 6th edition, Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
9. Welch D.R., Rinker-Schaeffer C.W.: What defines a useful marker of metastasis human cancer? J.Nat.Cancer.Instit., 1999, vol.91, no. 16. 1351-1353.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7

NOMENCLATURA ŞI CLASIFICAREA TUMORILOR MALIGNE

Nomenclatura

Cuvântul tumoră derivă din latinescul „tumor" şi desemnează neoformaţiile tisulare. Termenul este utilizat atât pentru formele benigne cât şi pentru cele maligne. Pentru tumorile maligne se foloseşte şi termenul de neoplazie sau *neoplasm* (din grecescul „neos" = nou şi „plaseo"= formaţiune), justificat de dezvoltarea unui ţesut cu caractere noi.

Tumorile maligne de origine mezenchimală sunt desemnate cu termenul de *sarcom* (din grecescul „sarcos" = carne, muşchi şi „oma" = tumefacţie, umflătură), cuvânt introdus de Galen (131-201 e.n.).

Tumorile dezvoltate din epitelii de acoperire sunt desemnate cu termenul de *carcinom* (de la grecescul „karkinos" = cancer) cu excepţia şcolii franceze ce utilizează termenul de epiteliom (carcinom).

Termenul de blastom (de la grecescul „blastos" = germene) se foloseşte pentru a desemna tumorile maligne, dar astăzi este considerat a desemna tumorile sistemului nervos (neuroblastom, retinoblastom, glioblastom). Termenul a fost folosit anterior pentru a desemna numai tumorile nediferenţiate.

Astăzi, este recomandat ca în terminologia utilizată să se precizeze aspectul diferenţiat sau nediferenţiat al tumorii, în raport cu ţesutul de origine.

Cele mai multe tipuri de tumori sunt denumite după criteriul histogenetic la care se adăuga sufixul „*-om*" (osteom, fibrom, adenom). În cazul tumorilor maligne de origine mezenchimală se asociază sufixul "sarcom" (fibrosarcom, condrosarcom) sau denumirea tipului tumoral la care se asociază şi sufixul malign (hemangiopericitom malign, limfom malign). Alteori, la termenul de sarcom se adaugă cel care desemnează tipul celulelor proliferate (sarcom histiocitar).

Pentru tumorile epiteliale denumirile sunt variate şi inconstant bazate pe criteriul histogenetic utilizându-se criterii histologice, macroscopice sau al citologiei. Trebuie să se menţioneze că în timp ce pentru tumorile benigne ale epiteliului de suprafaţă (pavimentoase şi tranziţionale) se foloseşte termenul de *papilom* pentru epiteliile cilindrice, este preferat cel de *polip* (glandular, adenomatos). Pentru tumorile benigne de origine glandulară se foloseşte termenul de adenom (cu varianta chistică, papiliferă).

Carcinoamele sunt denumite în funcţie de caracterele histogenetice şi histologice precum: carcinom epidermoid (pavimentos, scuamos) cu variantele: bazocelular şi spinocelular.

Carcinomul tranziţional se dezvoltă din epiteliile mucoaselor căilor urinare (vezica urinară, ureter, bazinet); adenocarcinoamele se dezvoltă din epiteliile glandulare sau din cele cilindro-cubice ce determină formaţiuni glandulare.

Un aspect important determinat de caracterele celulelor neoplazice, care relevă proprietăţile tumorale maligne este cel care foloseşte ca terminologie atât forma celulelor cu implicaţii practice directe asupra tratamentului şi supravieţuirii (carcinom cu celule clare, carcinom cu celule mari sau cel microcelular) cât şi menţionarea caracteristicilor funcţionale (adenocarcinomul muco-secretor).

Descrierea cito-arhitecturii tumorale (carcinom folicular, trabecular) are de asemenea o importanţă practică crescută.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul existenţei unei proliferări simultane cu mai multe origini, neoplaziile maligne vor fi descrise ca tumori mixte, în timp ce pentru cancerele ce se dezvoltă din celulele omnipotente se utilizează termenul de tumori disembrioplazice. Acestea au o nomenclatură diferită în funcţie de structura histologică sau gradul de diferenţiere.

În literatură se întâlnesc de multe ori denumiri de tumori benigne sau maligne cu origine diferită, cu numele proprii ale celor ce le-au descris prima oară (tumora Grawitz, tumora Wilms, boala Hodgkin, histiocitoza Langerhans etc).

Clasificarea tumorilor

În domeniul oncologiei au fost elaborate clasificări: etiologice, embriogenetice, topografice, clinice.

Clasificarea tumorilor pe baze etiologice şi patogenetice nu este aplicabilă în stadiul actual al cunoştinţelor. Prin clasificarea internaţională a bolilor (ICD-O) fiecare localizare a cancerului are un număr de cod care trebuie precizat în dreptul diagnosticului, pentru o mai bună urmărire epidemiologică.

În prezent, criteriile de clasificare ale tumorilor sunt:

– aspectul macroscopic;
– extensia tumorală;
– de evoluţie biologică (benignă, malignă);
– de histogeneză;
– histo-patologic;
– sediu anatomic (localizare);
– grad de diferenţiere.

Multe din aceste criterii conduc la clasificări limitate, fără caractere practice.

În practică, cele mai utilizate clasificări sunt:

Clasificarea macroscopică – are în vedere că:

-tumorile situate la nivelul învelişurilor ecto- sau endodermice pot prezenta:

- forme vegetante;
- forme ulcerate;
- forme infiltrative;
- forme mixte (ulcero-vegentantă sau ulcero-infiltrantă).

-tumorile viscerelor şi ale organelor parenchimatoase pot fi la rândul lor de aspect:

- nodular;
- chistic;
- cavitar;
- schiros;
- encefaloid;
- masiv compactă.

Clasificarea în funcţie de extensie

a. *extensia microscopică*:

- tumori neinvazive (intraepiteliale) – ex. carcinoamele *în situ* fără invazia membranei bazale (ex. clasic este cel al colului uterin);
- tumori microinvazive cu invazie incipientă dincolo de membrana bazală –se aplică carcinoamelor cu invazie limitată a corionului;
- tumori invazive (franc invazive) sunt cancerele comune cu invazie dincolo de membrana bazală.

Scanned with OKEN Scanner

b. *extensia macroscopică* clinică este adaptată fiecărui organ. Se utilizează clasificarea pe stadii sau, când este posibil, clasificarea TNM (a se vedea capitolul „Stadializarea cancerului").

Clasificarea biologică (în funcţie de caracterele evolutive ale tumorii)

În funcţie de evolutivitate, tumorile se pot grupa în două mari categorii: benigne şi maligne. Distincţia este de interes major, practic şi teoretic.

Tumorile benigne sunt bine diferenţiate, cu creştere lentă, neinvazive, încapsulate, rar recidivante, fără să determine metastaze.

Tumorile maligne sunt puţin diferenţiate, cu creştere rapidă, invazive, neîncapsulate, recidivante şi metastazează fiind responsabile de tulburări din ce în ce mai importante ce culminează cu decesul gazdei. În realitate, această distincţie practică este artificială, nici unul din caracterele enunţate nefiind absolute şi suficiente pentru a caracteriza o tumoră benignă sau malignă. Caracterul specific de malignitate al unei tumori este fără îndoială capacitatea de a forma metastaze. Uneori, trebuie să se admită că nu se poate întotdeauna separa cu certitudine o tumoră benignă de una malignă câtă vreme există şi forme ce nu se pot încadra strict într-una din cele două categorii. Acestea sunt considerate ca tumori cu malignitate „de graniţă" sau cu potenţial scăzut de malignitate (tumori „de graniţă" sau „borderline"). De asemenea, există forme ale tumorilor maligne de prognostic favorabil datorită diagnosticului la momentul debutului evoluţiei acestora precum cancerele *în situ* sau *pre-invazive* numite şi *intra-epiteliale* în măsura în care sunt extinse numai la nivelul stratului epitelial. Aceste anomalii, frecvente la nivelul colului uterin sau vezicii urinare, de exemplu, posedă caracteristicile citologice de malignitate dar sunt lipsite de elementul major de agresivitate: *invazia*. Evoluţia naturală ulterioară se face către apariţia unei invazii profunde, în absenţa unui tratament anterior.

Criteriul histogenetic

Este criteriul fundamental în clasificarea tumorilor şi reprezintă elementul de bază pentru majoritatea clasificărilor actuale. Histogeneza neoplaziilor este stabilită în funcţie de caracterele lor histopatologice, tumorile fiind grupate în raport cu originea lor tisulară care le conferă forma histopatologică. Principiul acestei clasificări este acela de a grupa cancerele în funcţie de ţesutul de origine.

În general, se admit două mari categorii: tumorile solide şi hemopatiile maligne.

Teoretic, tumorile pot proveni din toate structurile tisulare ale organismului.

Embriologic, tumorile îşi au originea în cele 3 straturi embrionare primare.

Toate ţesuturile iau naştere din cele trei foiţe embrionare: ectoderm, mezoderm, endoderm, conform schemei de mai jos:

Endoderm → tract gastrointestinal, plămâni;
Mezoderm → sistem hematopoietic;
sistem genitourinar;
cord;
ţesut conjunctiv;
muşchi netezi viscerali;
pleură, peritoneu, pericard, endoteliu vascular;
os, cartilaj, muşchi.
Ectoderm → piele;
glanda mamară;
SNC, măduva spinării, suprarenale, celule Schwann etc.

Scanned with OKEN Scanner

Ţesutul de origine	Tumorile maligne
Ţesut epitelial	Carcinom
Celule scuamoase	Carcinom scuamos
Epiteliu glandular	Adenocarcinom
Celula epitelială	Carcinom nediferenţiat
Epiteliu tranziţional	Carcinom tranziţional
Ţesut conjunctiv	Sarcom
Ţesut adipos	Liposarcom
Ţesut conjunctiv	Fibrosarcom
Ţesut muscular striat	Rabdomiosarcom
Ţesut muscular neted	Leiomiosarcom
Ţesut sinovial	Sinoviosarcom
Endoteliu vascular	Hemangiosarcom
	Sarcom Kaposi
	Hemangiopericitom malign
Vase limfatice	Limfangiosarcom
Pleura	Mezoteliom
Celula Schwann	Schwannom malign
Ţesut ganglionar	Ganglioblastom, ganglioneuroblastom
Structuri paraganglionare	Paragangliom malign
Cartilaj	Condrosarcom
Os	Osteosarcom
Ţesut mezenchimal	Mezenchimom malign
Ţesut limfoid	Leucemii, limfoame
Ţesut germinal	Tumori maligne germinale: Seminomatoase Nonseminomatoase
Ţesut nervos	Tumori maligne nervoase
Astrocit	Astrocitom, glioblastom multiform
Ependimocit	Ependimom, ependimoblastom
Oligodendrocit	Oligodendrogliom
Fibroblaşti arahnoidieni	Meningiom
Celula nervoasă	Ganglioneurom, neuroblastom
Celula granulară externă	Meduloblastom
Epiteliu choroid	Carcinom choroidian
Parenchim pineal	Pineacitom malign
Resturi notocord	Chordom
Celule MSR	Feocromocitom
Tumori mixte	Carcinosarcom
Ţesut embrionar	Teratom: -matur: chist dermoid -imatur -teratocarcinom
Variante particulare 1. coristoame = ţesuturi normale cu localizare ectopică ex: suprarenala situată sub capsula rinichiului. pancreas situat în intestinul subţire. 2. hamartoame = o dereglare a diferenţierii cu proliferarea excesivă a ţesutului, la nivelul în care se găseşte în mod normal. ex: proliferarea vaselor sangvine la nivel pulmonar.	

Tabel 7.1. *Clasificarea histogenetică a tumorilor*

Obişnuit, tumorile îşi păstrează anumite caracteristici originale care permit identificarea microscopică a ţesutului de origine. De asemenea, terminologia utilizată cuprinde numele ţesutului de origine (ex. fibrosarcom, adenocarcinom). Pentru anumite tumori cu filogenie neclară se utilizează *eponime* precum: boala Hodgkin, sarcomul Ewing.

Pentru alte situaţii, absenţa completă a unei filogenii dintr-un ţesut normal obligă la clasificări particulare.

Scanned with OKEN Scanner

Tumorile solide sunt împărţite în 7 grupe:

1. *Carcinoamele (epitelioamele)* cu punct de plecare la nivelul epiteliilor, ce constituie 80-90% din totalitatea tumorilor.

După epiteliul de origine, carcinoamele pot fi:

- malpighiene (epidermoide), bazocelulare şi spinocelulare (pavimentoase), adenoid chistic (cilindromul) şi carcinomul intermediar;
- adenocarcinoame – cu origine în epiteliul glandular (stomac, colon, glanda mamară, bronşii), ce prezintă subtipurile:
  - cubice;
  - cilindrice;
  - cilindro-cubice.
- carcinoamele glandelor exocrine şi endocrine;
- carcinoamele căilor urinare excretoare (urotelii).

2. *Sarcoamele* – sunt tumori conjunctive cu structură mezenchimatoasă cel mai adesea tisulară; reprezintă 3-5% din totalitatea tumorilor maligne.

Varietatea histologică este foarte mare şi corespunde diversităţii ţesutului conjunctiv dar din punct de vedere practic sarcoamele se împart în două categorii mari: tumori osoase şi cele de părţi moi:

A. tumorile osoase cuprind osteosarcoamele, cu aspecte: fibrosclerotice, chistice, telangiectazice, condrosarcoame.

B. sarcoamele de părţi moi sunt împărţite în 4 grupe:

- tumori mezenchimale: fibrosarcoame, neurofibrosarcom, liposarcom, fibrohistiocitom malign;
- tumori musculare: leiomiosarcom;
- tumori vasculare: angiosarcom, limfoangiosarcom;
- tumori sinoviale: sarcom sinovial.

În ciuda diversităţii lor histologice, comportamentul clinic şi terapeutic al sarcoamelor de părţi moi este omogen.

3. *Carcinoamele tranziţionale* (excreto-urinare), numite şi urotelii, se localizează fără excepţie la nivelul căilor excreto-urinare şi prezintă grade diferite de diferenţiere.
4. *Tumori cu structură neuroectoblastică*

Tumorile neuroectoblastice sunt separate în două grupe:

a) tumori neuroectodermice propriu-zise: ale SNC, în special tumori ale nevrogliei (glioame), ale învelişurilor cerebro-spinale (ependimoame, tumori ale plexurilor coroide);
b) tumori mezectodermice ce sunt: ale meningelor (meningioame), tumori ale ganglionilor nervoşi simpatici şi parasimpatici (simpatom embrionar, ganglioneurinom), tumori ale tecilor Schwann = Schwannoame), tumori ale sistemelor melanogenetice (melanoamele maligne) sau cele ale sistemului endocrin difuz.

5. *Tumori cu structură embrionară* uni- sau pluritisulară sau acele tumori ce nu pot fi încadrate în grupele sus menţionate.

Sunt tumori mai mult sau mai puţin diferenţiate şi sunt cunoscute sub numele de *„disembrioame"*.

a) tumori embrionare puţin diferenţiate: neuroblastomul, nefroblastomul, coriocarcinomul (cu origine placentară, testiculară, ovariană).
b) tumori embrionare bine diferenţiate: hamartomul, coristomul, teratoamele mature şi imature.
c) tumori embrionare cu structură compozită, uni- sau pluritisulară

6. *Tumori mixte*

Sunt formate din structuri diverse asociate sau în forme de tranziţie:

- epiteliale (exemplu carcinomul mixt, epidermoid şi glandular);
- mezenchimatoase (mezenchimom);
- epitelio-mezenchimatoase (carcinosarcom, tumorile mixte, mezodermice maligne)

7. *Tumori ale ţesuturilor hematopoietice*

Reprezintă 6-8% din totalul tumorilor şi sunt împărţite în:

-limfoame maligne hodgkiniene şi non hodgkiniene;

-hemopatii plasmocitare: mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom, boala lanţurilor grele;

-leucemiile limfocitare şi nelimfocitare (acute şi cronice).

A se vedea tabelul 7.2.

CARCINOAME

Din punct de vedere histologic carcinoamele se împart în 3 categorii:

A. EPIDERMOIDE

Cu originea în epiteliile pluristratificate scuamocelulare/epidermoide sau pe metaplazia epidermoidă dezvoltată pe epiteliul unistratificat al ductelor secretoare.

Prezintă microscopic trei grade de diferenţiere:

1. bine diferenţiat: insule de celule cu caracter infiltrativ în suportul conjunctiv, formate din celule atipice, poligonale, ce se încarcă cu keratină, formând structuri concentrice (globi cornoşi), care reprezintă un marker pentru carcinomul epidermoid bine diferenţiat. Între celule sunt vizibile tonofibrilele.
2. Moderat diferenţiat: 50% din cordoanele de celule tumorale sunt diferenţiate. < 50% prezintă o keratinizare redusă sau absentă, fără formarea de globi cornoşi.
3. Slab diferenţiat: < 25% forme cu keratinizare sau diferenţiere spinoasă.

Forme particulare: carcinom bazocelular superficial, multicentric, fără invazie stromală.

B. ADENOCARCINOAME

Provin din epiteliile unistratificate şi parenchime glandulare.

Tipuri: CIS

Adenocarcinomul invaziv: acesta prezintă trei grade de diferenţiere:

1. bine diferenţiat: forme histologice:
   - tubular: cel mai frecvent, cu stromă redusă (stomac, colon, glandă mamară, plămân, căi biliare, pancreas);
   - papilar: celulele tumorale se dispun pe axe conjunctivo-vasculare (carcinomul tiroidian);
   - trabecular sau cordonal (ficat);
   - veziculos (tiroida).
   - folicular (tiroida).
2. moderat diferenţiat: lumene multiple pe < 50% din câmpul microscopic şi arii compacte pe > 50% din câmpul microscopic.
3. Slab diferenţiat: lumene multiple în proporţie < 25%.

Forme particulare: adenocarcinoame producătoare de mucus.

a. coloid (mucoid, mucinos): cu caracter invaziv, infiltrativ. Are prognostic bun atunci când este localizat la nivel mamar.
b. carcinom cu celule cu nucleu în inel cu pecete: agresiv, rezistent la tratament.

C. CARCINOM ANAPLAZIC

- nu mai seamănă cu ţesutul de origine;
- este avansat la momentul diagnosticului, are o evoluţie foarte agresivă;
- celule disociate, anizocitoză, mitoze atipice, poate schiţa uneori lumene;
- diagnostic diferenţial cu limfomul (imunohistochimic).

SARCOAME:

Neclasificate
Liposarcom
Rabdomiosarcom: embrionar, pleomorfic, alveolar
Sarcoame sinoviale: 1.sinoviosarcom
2.tumora cu celule gigante maligne a tendonului

Scanned with OKEN Scanner

Tumori nervoase maligne: 1.tumori maligne ale tecii nervilor periferici
2.tumori cu celule granulare
3.sarcom cu celule clare
4.schwanom melanocitic
5.tumori neuroectodermice primitive: neuroblastom, ganglioneuroblastom, sarcom Ewing extrascheletic, neuroepiteliom

Fibrosarcom: 1.adult
2.congenital
3.inflamator

Sarcoame ale vaselor de sânge şi limfatice: 1.angiosarcom
2.limfangiosarcom
3.sarcom Kaposi

Tumori perivasculare: 1.tumora glomică malignă
2.hemangiopericitom malign

Leiomiosarcom: foarte agresiv la nivel peritoneal

Mezenchimom

Histiocitom fibros malign

Tumori mezoteliale: 1.tumora fibroasă malignă a pleurei şi peritoneului
2.mezoteliom difuz

Altele

TUMORILE OSULUI

Tumori formatoare de os:
- Osteosarcom central (medular)
- Ostcosarcom central convenţional
- Osteosarcom telangiectatic
- Osteosarcom intraosos bine diferenţiat
- Osteosarcom cu celule rotunde
- Osteosarcom de suprafaţă
- Osteosarcom parosteal
- Osteosarcom periosteal
- Osteosarcom de suprafaţă cu grad crescut

Tumori formatoare de cartilaj:
- Condrosarcom
- Condrosarcom juxtacortical
- Condrosarcom mezenchimal
- Condrosarcom dediferenţiat
- Condrosarcom cu celule clare
- Condroblastom malign

Tumori cu celule gigante: Osteoclastom

Tumori medulare cu celule rotunde:
- Sarcom Ewing osos
- Tumori osoase primitive neuroectodermice
- Limfom malign osos
- Melanom

Tumori vasculare:
- Angiosarcom
- Hemangiopericitom malign

MELANOM:
- Melanomul nodular
- Melanomul acral
- Melanomul lentiginos

TUMORI GERMINALE

Tumori seminomatoase

Tumori neseminomatoase (vezi clasificarea tumorilor germinale)

TUMORI ALE SISTEMULUI NERVOS

Tumori neuroepiteliale:

Astrocitoame:
- Fibrilar
- Protoplasmic
- Gemistocitic
- Anaplazic

Glioblastom:
- Cu celule gigante
- Gliosarcom

Astrocitom pilocitic

Xantoastrocitom pleomorfic

Astrocitom subependimal cu celule gigante

Tumori oligodendrogliale:	Oligodendrogliom	
	Oligodendrogliom anaplazic	
Tumori ependimale:	Ependimom:	Celular
		Papilar
		Cu celule clare
		Anaplazic
	Ependimom mixopapilar	
	Subependimom	
Glioame mixte:	Oligoastrocitom	
Tumori de plex coroid:	Carcinom de plex coroid	
Tumori neuroepiteliale cu origine neprecizată:	Astroblastom	
Tumori neuronale şi neurogliale mixte:	Ganglioglioma anaplazic	
Tumori pineale		
Tumori embrionare:	Neuroblastom	
	Meduloblastom	
Tumori ale nervilor cranieni şi spinali		
Schwanom		
Tumori maligne ale învelişului nervilor periferici		
Tumori ale meningelui		
Tumori meningoepiteliale		
Tumori mezenchimale		
Limfoame şi neoplasme hematopoietice		
Tumori ale celulelor germinale		
Tumori chistice		
Tumori ale regiunii selare		
Tumori neclasificate		
Tumori metastatice		
TUMORI ALE ŢESUTULUI LIMFOID		
Limfoame şi leucemii		
TUMORI ALE ŢESUTURILOR CU DIFERENŢIERE NEUROENDOCRINĂ		
Carcinoame tiroidiene		
Tumori ale glandei suprarenale		
Carcinoid		
Tumori ale celulelor insulelor pancreatice		

Tabel 7.2. *Clasificarea histologică a tumorilor*

Clasificare histologică şi citologică

Criteriile histologice şi citologice completează prin precizie elementele clasificărilor anterioare, stabilind tipul şi subtipul tumoral, gradul de diferenţiere şi particularităţile morfologice ale ţesutului.

Asemenea precizări sunt utile atât pentru aprecierea prognostică cât şi a răspunsului la tratament. De exemplu, carcinomul epidermoid spinocelular, carcinom bronşic cu celule mici.

Clasificare topografică

Clasificarea după localizarea topografică a tumorii (neoplasm laringian, de sinus piriform, rinofaringian, în sfera ORL) este improprie deoarece:

- toate organele sunt constituite din ţesuturi diferite;
- tumorile cu origini în ţesuturi diferite în cadrul aceluiaşi organ prezintă activitate biologică diferită;
- ţesutul de origine mai frecvent decât organul imprimă comportamentul biologic.

Organul afectat are o anumită influenţă asupra naturii diferitelor tipuri tumorale care sunt întâlnite, în ciuda subtipurilor histologice diferite în interiorul aceluiasi organ. Frecventa diferitelor forme anatomo-patologice este de asemenea caracteristică organului

Scanned with OKEN Scanner

sau tipului tisular în cauză. Astfel, mucoasele căilor aero-digestive superioare dau naştere preponderent la carcinoame epidermoide (80%) deşi pot există la acest nivel şi: adenocarcinoame, melanoame, limfoame. Această noţiune de frecvenţă relativă poate orienta explorările în cadrul diagnosticului unei localizări secundare atunci când tumora primară rămâne necunoscută.

Gradul de diferenţiere tumorală

Noţiunea de grad de diferenţiere, adaugă parametrilor sus menţionaţi un element de prognostic important. Există mai multe feluri de a exprima gradul de diferenţiere a unei tumori, dar cel mai frecvent se utilizează gradele de diferenţiere, ca rezultat al unui scor al trăsăturilor histologice. Noua clasificare OMS a trecut de la împărţirea în 3 grade la aceea în 4 grade de diferenţiere:

- bine diferenţiate - G_1
- moderat diferenţiate - G_2
- puţin diferenţiate - G_3
- nediferenţiate - G_4

Determinarea gradului de diferenţiere şi a invaziei în ţesuturile vecine sunt elemente fundamentale în aprecierea riscului de metastazare.

De regulă, gradul crescut de diferenţiere (G_{1-2}) corespunde unei tumori bine diferenţiate, cu evoluţie preponderent locală cu risc redus de metastazare distanţă. La polul opus, o tumoră cu grad scăzut de diferenţiere (G_{3-4}), în care ţesutul de origine este dificil de identificat, prezintă în general o evoluţie rapidă cu tendinţa la metastazare.

Ţinând cont de aceste considerente şi de faptul că diagnosticul de certitudine în patologia tumorală este bazat pe examenul histopatologic al ţesutului afectat, o clasificare pe criteriul central morfologic rămâne cea mai satisfăcătoare.

Trebuie făcută distincţia între clasificarea histogenetică şi cea histologică.

Clasificarea histogenetică raportează morfologia tumorii la ţesutul din care tumora îşi are originea, în timp ce clasificarea histologică rezultă din asemănarea tumorii cu histologia ţesutului de origine.

Bibliografie selectivă:

1. Daly - Schweitzer N.- Cancérologie clinique. Masson, Paris, 1998,14-20.
2. Duţu R. - Diagnosticul morfologic al carcinoamelor, Editura Medicală, Bucureşti 1985, 66-72.
3. Larra F. - Manuel de cancérologie, Masson, Paris, 1985, 5-9.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 8

DIAGNOSTICUL CLINIC ÎN CANCER. FOAIA DE OBSERVAȚIE A PACIENTULUI CU CANCER

Diagnosticul oncologic

Cancerul reprezintă un proces biologic complex prin care o clonă celulară dobândește proprietățile de creștere continuă, scapă de sub controlul mecanismelor de reglare homeostatică, devine invazivă local și metastazează.

Plecând de la o singură celulă, transformarea malignă parcurge mai multe etape, dintre care cele mai multe nu prezintă o expresie clinică (perioada de latență). Deși cea mai mare parte a creșterii tumorale este silențioasă, la un moment dat aceasta determină semne și simptome care conduc la diagnostic.

Diagnosticul *reprezintă procesul prin care se urmărește stabilirea certitudinei prezenței bolii.* Diagnosticul reprezintă elementul de bază deoarece permite tratamentul și evaluarea prognostică a pacienților.

Istoricul bolii, examinarea fizică, formularea ipotezelor, examenele de laborator, studiile imagistice pe localizări, diagnosticul patologic, stadializarea și evaluarea factorilor prognostici reprezintă pașii procesului diagnostic în oncologie.

În clinica oncologică, importanța diagnosticului are o dimensiune particulară deoarece orice eroare sau întârziere în precizarea sa are repercusiuni nefavorabile pentru pacienți. Viața acestora depinde de precocitatea diagnosticului și de corectitudinea sa.

Diagnosticul de cancer este condiționat atât de comportamentul bolnavului cât și de gradul de instrucție al medicului. Pe de o parte, pacientul care trebuie să fie conștient că prezintă unele simptome de alarmă (ex. tulburări funcționale, sângerări, adenopatii), pe care nu trebuie să le ignore, iar pe de alta, medicul trebuie să aibă cunoștințe suficiente pentru a suspiciona existența unui proces malign și a declanșa procedurile diagnostice.

Din acest motiv, diagnosticul prompt de cancer este în relație directă cu nivelul educativ al pacienților și cu cel de instrucție profesională a medicilor.

Primul medic care vede pacientul cu cancer poartă responsabilitatea de a facilita un diagnostic prompt, astfel încât pacientul să prezinte șansele cele mai mari de vindecare.

La acestea se adaugă variabila istoriei naturale a neoplaziei care să permită, un diagnostic precoce (a se vedea capitolul „Diagnosticul precoce în cancer").

Principiile diagnosticului în boala canceroasă

În oncologie, diagnosticul trebuie să îndeplinească următoarele principii:

- certitudinea diagnosticului de cancer;
- precocitatea diagnosticului;
- formularea completă a diagnosticului.

Certitudinea diagnosticului de cancer

Diagnosticul de cancer trebuie stabilit cu certitudine pe baza examenului histopatologic. Diagnosticul de cancer este sugerat de datele anamnestice (antecedente, datele despre debut și evoluție) și de datele clinice, este susținut de mijloacele de investigație imagistice, biologice și confirmat de examenul histopatologic.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentele oncologice specifice (chimioterapia, radioterapia) sunt tratamente agresive însoţite de numeroase efecte secundare de ordin funcţional, estetic şi psihologic. Aplicarea acestor metode terapeutice unor pacienţi care nu au confirmarea histologică a bolii şi care pot să nu aibă cancer implică consecinţe severe de ordin medical şi juridic. Din contra, la pacienţii diagnosticaţi cu leziuni benigne, care în realitate sunt cancere şi nu au efectuat tratamentul specific, boala va continua să evolueze până la stadiile tardive.

În concluzie, nu se va începe un tratament specific bolii canceroase fără un diagnostic de certitudine, care este conferit numai de examenul histopatologic.

Excepţiile de la această regulă sunt unele cancere cu localizări dificil de abordat bioptic sau în stadiile avansate ce impun începerea unui tratament. În aceste situaţii se impune practicarea cel puţin a unui examen citologic obţinut prin *puncţie aspirativă cu ac subţire*.

Dacă citologia indică prezenţa unor celule cu caractere certe de malignitate asociate cu elementele furnizate de datele examenului clinic şi paraclinic sugestive pentru un cancer, se poate începe tratamentul antineoplazic.

Un exemplu concludent îl constituie formele avansate de cancere mamare pentru care intervenţia chirugicală, ca gest terapeutic iniţial nu este recomandată. Citologia prin puncţie cu ac fin este suficientă, deoarece acurateţea sa este de 98%, rezultatele fals pozitive practic neexistând pentru un citolog avizat.

Diagnosticul oncologic complet

În oncologie, nu este suficient să se stabilească numai certitudinea prezenţei bolii pentru luarea unei decizii terapeutice corecte. Sunt necesare mai multe informaţii asupra extinderii şi agresivităţii tumorii.

Diagnosticul de stabilire a extensiei bolii (stadializare) este o etapă obligatorie şi trebuie precizat în cadrul fiecărei investigaţii. Sunt necesare: precizarea tipului histologic şi alţi factori morfopatologici cu valoare prognostică precum: starea ganglionilor limfatici regionali şi juxtaregionali, invazia intravasculară, gradul de invazie în profunzime (melanom malign, tub digestiv, vezică urinară), gradul de diferenţiere tumorală (G) sau alţi markeri tumorali cu valoare prognostică şi în supravegherea recidivei tumorale. Antecedentele personale sugerează apartenenţa la o grupă de risc crescut pentru cancer. Fumatul de ţigarete creşte incidenţa cancerelor căilor respiratorii superioare şi pulmonare, a celor urinare.

Prin noţiunea de factori de risc se înţeleg acei *factori care prin prezenţa lor cresc probabilitatea ca persoanele expuse să aibă cancer (de un anumit cancer)*.

Ocupaţia pacienţilor sugerează riscul pentru anumite cancere. De exemplu, muncitorii din industria de coloranţi sunt expuşi la cancere de vezică urinară, iar cei din industria azbestului prezintă risc crescut de mezoteliom pleural.

Etapele diagnosticului în oncologie

În oncologie, ca şi în alte specialităţi medicale, stabilirea diagnosticului presupune 3 etape clasice:

- etapa investigaţiei clinice (diagnosticul clinic);
- etapa investigaţiilor imagistice (diagnosticul imagistic);
- etapa explorărilor biologice (diagnosticul de laborator).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul clinic

Când pacientul se prezintă la medic pentru o serie de acuze, acesta trebuie să fie familiarizat cu varietatea simptomelor de debut posibile ale unor neoplazii. Se va avea în vedere în special eventualitatea prezenței sindroamelor paraneoplazice, adevărate „măști ale cancerului".

Anamneza este cea mai importantă parte a examenului. Trebuie efectuată cu grijă, de către un clinician și nu de un „funcționar" fără cunoștințele necesare pentru a indentifica momentele esențiale de cele nesemnificative (a se vedea „Foaia de observație a pacientului cu cancer").

A. Simptomele directe de malignitate

O tumoră malignă determină anumite simptome „de alarmă" ce pot fi directe și indirecte.

Semnele directe sunt și cele mai sugestive fiind expresia prezenței tumorii. Masa tumorală poate corespunde tumorii primare, adenopatiilor regionale sau metastazelor și poate fi depistată întâmplător sau în contextul altor afecțiuni (traumatisme minore, durere nespecifică). Cea mai bună ocazie pentru a vindeca un cancer este detecția precoce urmată de tratament adecvat. În acest scop American Cancer Society a completat o listă de 7 simptome precoce cu care medicul de familie trebuie să fie familiarizat.

Cele 7 simptome „de alarmă" sunt:

1) modificări ale tranzitului intestinal obișnuit, tulburări funcționale digestive sau urinare;
2) modificarea aparentă a unei leziuni cutanate congenitale (nev pigmentar sau „aluniță");
3) o plagă care nu se vindecă, o tumefacție care nu dispare;
4) hemoragii digestive, urinare, hemoptizii sau metroragii (orice pierdere de sânge neobișnuită);
5) un nodul palpabil sau o induratie în sân sau oriunde altundeva;
6) tulburări permanente de deglutiție;
7) persistența disfoniei sau tusei iritative.

Adenopatiile tumorale sunt cele mai frecvente semne directe la 60-70% din pacienți. Circumstanțele cele mai frecvente ale adenopatiilor periferice sunt: limfoamele maligne, cancerele ORL, cancere mamare, bronho-pulmonare, melanoame și cancerele digestive.

Palparea tumorii primare este o circumstanță relativ rară, cu excepția tumorilor în stadiile avansate sau a organelor accesibile: sân, testicul, sarcoamele de părți moi ale trunchiului sau extremităților, sistem osos, tegumente și mucoase.

Leziunile tumorale cutanate de mici dimensiuni, ce cresc rapid în dimensiuni, își schimbă culoarea sau ulcerează, fără tendință de vindecare, sunt accesibile inspecției și se pot identifica relativ ușor. Un semn important care trebuie bine cunoscut de către medici dar și de pacienți este *caracterul indolor* al leziunilor canceroase în stadiile inițiale (tumora primară și adenopatii indiferent de sediu), fiind una din cauzele principale de întârziere a diagnosticului. Întârzierea prezentării la medic poate avea cauze multiple între care: aspectul anodin al semnelor clinice (caracterul indolor al leziunilor) precum și frica pacienților de a fi diagnosticați cu cancer.

B. Semne indirecte

Sunt mai frecvente decât cele directe și au un caracter funcțional fiind cele care neliniștesc pacientul și îl determină să se prezinte la consultație.

Semnele indirecte mai frecvente sunt:

a) scurgerile anormale cu aspect seros, hemoragic, purulent la nivelul vaginului, rectului, foselor nazale, cavității bucale. Scurgerile hemoragice sunt cele ce sunt patognomonice (metroragii după menopauză în cancerul de corp uterin).

b) semne de compresiune sunt diverse: mediastinale (sindromul de compresiune de cavă superioară: edem „în pelerină", turgescența jugularelor, ectazii cutanate venoase) și neurologice etc.

c) la nivel abdominal, tulburări de tranzit, icter mecanic, disfagie, dispnee, sindroame hemoroidale, polakiurie, nicturie.

d) la nivel cranian – sindroame de hipertensiune intracraniană.

e) semne neurologice: nevralgii, pareze, tulburări sfincteriene, dureri de tip sciatic asociate cu edemul unui membru inferior și tulburări urinare.

f) sindroame paraneoplazice, endocrine, hematologice, osteoarticulare, dermatologice și altele sunt frecvente în cancerul bronhopulmonar, tumori pelvine ginecologice.

Semne sistemice nespecifice: febra prelungită, transpirații profuze, scăderea ponderală, anorexie, prurit, sunt determinate de substanțele biologic active eliberate de tumoră. În limfoamele maligne subcategoria stadială „B" reunește: febra, transpirațiile nocturne și scăderea ponderală – dar această subclasificare trebuie identificată în toate tumorile solide fiind, de cele mai multe ori expresia unei boli maligne în stadii avansate.

Semnele indirecte sunt mai frecvente și, uneori prin persistența lor determină alarmarea pacientului.

Orice suspiciune de malignitate trebuie elucidată cu ajutorul mijloacelor de diagnostic. Examenul direct al leziunii urmat de examenul microscopic este esențial pentru diagnosticul de certitudine.

Procedurile diagnostice folosesc mijloacele paraclinice invazive și neinvazive.

Diagnosticul imagistic în oncologie

Dezvoltarea tehnicilor moderne de imagistică a permis ameliorarea considerabilă a depistării tumorilor în organele abdomino-toracice sau la nivelul sistemului nervos central. În același timp, nici un examen imagistic (computer tomografie, scintigrafic, ecografic sau rezonanță magnetică nucleară) nu permite altceva decât interpretarea unor imagini dintre care nici una nu înlocuiește examenul anatomo-patologic, pentru stabilirea diagnosticului de cancer (tabel 8.1).

De asemenea, odată diagnosticul de cancer confirmat, imagistica joacă un rol important în definirea extensiei tumorale locale, regionale și metastatice, anomaliile identificate fiind foarte sugestive pentru a fi considerate metastaze (imagini lacunare osoase și hepatice, imagini rotunde pulmonare, adenopatii limfatice sau tomo-densitometrice etc.), fără a necesita adeseori biopsierea pentru confirmare histologică.

În sfârșit, tehnicile de abord bioptic sau citologic se conjugă cu imagistica pentru efectuarea de prelevări bioptice ghidate din organele profunde, în vederea diagnosticului.

Performanța diferitelor tehnici imagistice este diferențiată în funcție de zona explorată:

- computer tomografia și, mai recent examenul în rezonanță magnetică nucleară (RMN) constituie explorările de elecție ale: toracelui, encefalului și ariei ganglionare lombo-aortice;
- ecografia este utilizată ca primă intenție în explorarea hepatică și abdominală viscerală;

Scanned with OKEN Scanner

- examenele scintigrafice sunt esențiale în: explorarea scheletului, căutarea metastazelor osoase sau tiroidiene prin evidențierea tulburărilor de fixare ale radioizotopilor.

Diagnosticul oncologic comportă mai multe etape succesive, strâns corelate unele cu altele, în cursul cărora recursul la mijloacele imagistice este frecvent. În același timp, la momentul fiecărei etape, alegerea mijloacelor imagistice utile diferă în funcție de sediul de organ, tipul de tumoră în cauză, extensia sa clinică și altele. Utilizarea unei tehnici imagistice ca element diagnostic al unei boli asimptomatice (de exemplu mamografia bilaterală) nu este justificată decât dacă rezultatele sunt strâns corelate cu cele ale biopsiilor ulterioare, iar rezultatele servesc la vindecare după tratament.

Mijloacele diagnostice invazive

Obținerea certitudinii prezenței malignității pe baza examenului histopatologic adică confirmarea prezenței cancerului este un principiu de bază al îngrijirii pacientului cu cancer.

Diagnosticul de cancer este marcat de responsabilitate și caracterul de certitudine trebuie asigurat obligator.

Din acest motiv, diagnosticul inițial de cancer trebuie numai rare ori să fie bazat exclusiv pe o biopsie cu ac fin ce obține numai o confirmare citologică.

Asigurarea unui diagnostic este ameliorat de capacitatea examinatorului de a alege un țesut adecvat. De exemplu, un diagnostic de limfom nu este satisfăcător decât în urma biopsiei ganglionare, iar materialul de aspirație (citologic) este inadecvat. Utilizarea unui examen citologic este numai rareori satisfăcător, ca evidență a bolii maligne (de exemplu: în cancerele mamare local- avansate, unde secvența chirurgicală nu este prima). Principiul de certitudine a bolii maligne se va aplica și în cazul recidivelor tumorale ale unui cancer, anterior în remisiune.

Principiul confirmării prezenței bolii maligne în cazul bolii recidivate este valabil ca și în cazul diagnosticului bolii primare.

Prezența unui al doilea sediu de malignitate trebuie diferențiat de un cancer primar, în special când survine la distanță în timp de primul cancer.

Apariția a două sau mai multe cancere la un individ (sincrone sau metacrone), deși excepțională, este posibilă, în special când există mai mulți factori de risc prezenți. În ciuda consistenței și a evidenței clare a datelor furnizate de datele examenului clinic și a mijloacelor imagistice pentru o leziune într-un cancer avansat, cea mai sigură modalitate de confirmare este practicarea unei biopsii. Dacă o leziune suspectă este detectată prin examinarea fizică sau altă tehnică imagistică (radiologică sau ecografică), certitudinea diagnostică trebuie obținută prin abordul direct al leziunii celei mai suspecte (de exemplu în cazul unei leziuni rectale asociată cu hepatomegalie, cancerul rectal trebuie suspicionat mai întâi).

Dacă există date incerte ale originii tumorii primare se urmăresc acele posibilități sugerate în primul rând de simptomele și semnele pacientului.

Dacă comportamentul clinic al unei neoplazii este atipic sau ridică suspiciuni asupra diagnosticului inițial, examenul histo-patologic va trebui repetat.

De exemplu, dacă un pacient este diagnosticat inițial cu boală Hodgkin ce nu intră în remisiune durabilă după protocoalele standard de chimioterapie, este necesară reverificarea examenului histopatologic inițial, ce poate releva un limfom malign non-hodgkinian.

Scanned with OKEN Scanner

Metoda	Utilizare în oncologie
Examinare cu raze X	Torace (leziuni pulmonare/mediastinale) Abdomen (suspiciune de ileus sau perforaţie) Oase (primul examen în caz de leziuni suspecte) Sân (screening, diagnostic)
Examinare cu raze X + substanţe de contrast/ dublu contrast	Torace (esofag, tiroida) Abdomen (extensia neoplasmelor gastro-intestinale. posibil a doua neoplazie, unde endoscopia este limitată, posibile fistule)
Angiografia	Diagnostic: ex.angioame, angiosarcoame,tumori neuroendocrine, neovascularizaţie tumorală Preoperator: ex. variabilitatea vascularizaţiei anatomice, infiltrarea neoplazică a vaselor mari
Urografie	Diagnostic: tumori solide, metastaze Preoperator: ureter/vezica urinară, anatomia ureterului, posibilele fistule
Examenul computer-tomografic (CT)	Diagnostic şi preoperator: indicaţii numeroase cu/fără substanţă de contrast (intravenos, angiografic, intratecal), utilizare în ghidarea biopsiilor cu ac fin, evaluarea adenopatiilor abdominale) Avantaje: diagnosticul limitat al tumorilor mici Dezavantaje: alergie la substanţa de contrast, costul crescut
Rezonanţa magnetică nucleară (RMN)	Diagnostic şi bilanţ preoperator: indicaţii numeroase, în special localizări SNC, sistem musculo-scheletic şi pelvis Avantaje: imagini multiplane Limitări: vizualizarea slabă a ganglionilor, nu prezintă avantaje faţă de CT la: torace, mediastin, timp de înregistrare mai lung, posibile interferenţe cu mişcările pacientului
Scintigrafie	Diagnostic, stadializare, monitorizare: tumori osoase şi metastaze (tehneţiu: ^{99}Tc), cancer tiroidian (Iod: ^{131}I), Avantaje: sensibilitate crescută Limite: cost crescut, specificitate scăzută, radioactivitate.
Ecografie	Diagnostic, preoperator, intraoperator: externă şi internă, ghidarea biopsiilor cu ac fin Cap: vase, sinusuri, ganglioni Gât: ganglioni, tiroidă, paratiroidă Sân: tumori palpabile (solid/chistice) Torace/extremităţi: ţesuturi moi, ganglioni, vase mari, cord, esofag (endosonografie) Abdomen: ficat, vezică biliară, rinichi,splină, Stomac (ultrasonografie-endoscopică), pancreas,ovare,rect,vase. Pelvis: vezică urinară, prostată/vezicule seminale, vagin/col uterin/uter (transvaginal) Extremităţi: tumori de ţesuturi moi (sarcoam de părţi moi), adenopatii, invazia vasculară, metastaze cutanate. Avantaje: cost scăzut, sigură, stadializare bună pentru infiltraţia profundă şi adenopatii în endosonografie Dezavantaje: utilizare limitată în explorarea tractusului respirator şi digestiv.

Tabel 8.1. ***Diagnosticul imagistic în oncologie***

Scanned with OKEN Scanner

De multe ori, diagnosticul histo-patologic este foarte dificil (prin tehnicile clasice de microscopie optică disponibile), chiar şi pentru patologul experimentat.

Din aceste motive, dialogul cu anatomo-patologul trebuie iniţiat; acesta trebuie să cunoască datele clinice. Evoluţia sub tratament a pacientului reprezintă un ajutor preţios în lămurirea diagnosticului.

Confruntarea mai multor opinii este un fapt benefic în toate disciplinele medicale inclusiv în oncologie. Dacă ţesutul pentru analiză este insuficient, este necesară obţinerea altor biopsii. Odată diagnosticul de cancer precizat, urmează procesul de **stadializare.**

Stadializarea cancerului este un eveniment important înaintea tratamentului antineoplazic.

Diagnosticul biologic

Examinările paraclinice neinvazive vor fi selecţionate în ordinea informaţiilor pe care le aduc. Printre acestea sunt: testele biologice şi de laborator ce includ examinările uzuale (hemo-leucograma, VSH, fibrinogen, etc.), markerii tumorali (va trebui cunoscută valoarea diagnostică a markerilor tumorali pentru fiecare localizare separat) probele specifice tumorii respective (ex. AFP, ACE, HCG, NSE, fosfataza acidă şi PSA), explorări radiologice uzuale, de rutină (radiografia toracică) şi cele specifice în localizările respective: examinări endoscopice, izotopice şi radiologice.

Metodologia de investigaţie a unui pacient cu cancer în etapele diagnostice menţionate este sintetizată în rândurile de mai jos:

Foaia de observaţie a pacientului oncologic

Capacitatea practicianului oncolog, ce îngrijeşte pacientul cu cancer, de a colecta, ordona datele, de a înţelege şi de a trata bolile maligne cu caracter imprevizibil, haotic, fără reguli bine conturate, constituie una din îndemânările spre care se tinde prin studiul intens şi exerciţiu clinic.

Foaia de observaţie a pacientului cu cancer, pe lângă documentul medico-legal şi de evidenţă contabilă, trebuie să reprezinte şi un model de structurare a gândirii medicale, de ordonare a mijloacelor de investigaţie, de strategie terapeutică rezultată în urma cunoaşterii biologiei tumorale şi a factorilor prognostici.

Foaia de observaţie respectă marile principii ale diagnosticului clinic iar evidenţa oncologică impune anumite particularităţi.

Astfel, de obicei în serviciile de oncologie sunt internaţi pacienţii diagnosticaţi deja cu cancer, ceea ce nu trebuie să determine o diminuare a raţionamentelor diagnosticului diferenţial, ci o amplificare a procedurilor de stadializare şi încadrare prognostică. Acest fapt nu trebuie să scadă efortul de a reface raţionamentul diagnostic de neoplazie şi de a-l reverifica. În acest context, în cadrul unei prezentări de caz oncologic, raţionamentul medical este mai puţin dedicat diagnosticului diferenţial (în faţa certituditudinii histologice !) cât ordonării şi selectării mijloacelor de stadializare, de evidenţiere a categoriei de risc în care se încadrează pacientul pentru a stabili în final strategia terapeutică adecvată şi programul de urmărire (supraveghere ulterioară).

Foaia de observaţie a pacientului oncologic cuprinde aceleaşi părţi componente ca ale unei foi de observaţie clasice (tabel 8.2.):

Scanned with OKEN Scanner

- Datele personale
- Anamneza şi examenul fizic complet
- Diagnosticul de certitudine: demonstrarea histologică a prezenţei neoplaziei (varietatea histologică, grading)
- Stabilirea extensiei anatomice a boli (stadiul bolii) şi a statusului de performanţă
- Determinarea statusului biologic al pacientului
- Individualizarea complicaţiilor determinate de prezenţa neoplaziei
  a) datorată invaziei locale sau sistemice
  b) secundară activităţii biologice a neoplaziei
- Individualizarea complicaţiilor independente de prezenţa neoplaziei
- Identificarea factorilor prognostici (stabilirea categoriei de risc pentru recidivă şi supravieţuire)
- Stabilirea strategiei terapeutice
  a) specifică (primară şi singulară)
  b) de susţinere
- Individualizarea complicaţiilor secundare tratamentului (iatrogenic)
- Stabilirea examenului periodic (follow-up)

Tabel 8.2. *Abordul clinic al pacientului cu cancer*

Datele personale

a) *numele şi prenumele* pacientului – poate atrage atenţia asupra unor familii cu înaltă frecvenţă a cazurilor de cancer.

b) *sexul* pacientului poate constitui elementul de orientare rapidă spre cele mai frecvente neoplazii feminine (cancer de sân, colon, ovar) sau masculine (cancer bronhopulmonar, prostată, colon, ORL).

c) *vârsta* este cel mai important determinant al riscului de cancer. Pentru majoritatea cancerelor epiteliale incidenţa creşte constant de-a lungul vieţii. Vârstele cele mai expuse sunt cele din decadele 5-6. Vârstele tinere, sub 40 de ani atrag atenţia posibilităţii existentei unor: agregări familiale, tumori germinale, limfoame, carcinoame nediferenţiate. Vârsta este un element de prognostic semnificativ pentru anumite localizări neoplazice. Vârsta avansată este, în general un element de prognostic nefavorabil (ex. limfoamele de agresivitate crescută) pentru unele localizări şi favorabil pentru altele (cancerele mamare, ovariene).

Vârstele tinere sunt asociate cu o frecvenţă mai crescută a tumorilor nediferenţiate (limfoame şi tumori germinale), cu evoluţie rapidă, agresivă, dar responsive adesea la tratament.

d) *regiunea geografică* – fiecare tip de tumoră prezintă o distribuţie geografică particulară. Astfel, în timp ce unele cancere sunt uniform distribuite în toate regiunile geografice, altele relevă o incidenţă crescută în unele zone şi scăzută în altele.

e) *profesia* este un element important; atrag atenţia cei ce lucrează în industriile de coloranţi (anilină), cu radiaţii, industria azbestului. Aproximativ 4% din totalitatea cancerelor sunt datorate factorului ocupaţional. Cele mai frecvente cancere ocupaţionale sunt: cele de vezică urinară (coloranţi), mezotelioame pleurale (azbest), tumori de cavitate nazală (acizi), leucemii (benzen) etc.

Scanned with OKEN Scanner

Motivele internării

Motivele internării privesc semnele directe ca expresie a unei creşteri tumorale (tumora primară, adenopatia regională sau metastază).

Adenopatia tumorală este unul din cele mai frecvente semne directe (60-70%) la bolnavii oncologici.

Semnele indirecte sunt mai frecvente şi prin persistenţa acestora, neliniştesc pacientul. Acestea se manifestă sub forma celor 7 simptome „de alarmă" menţionate.

Medicul oncolog va trebui să evidenţieze prin întrebări eventuala prezenţă a sindromului B în limfoame dar cu valoare prognostică şi în tumorile solide (febra, transpiraţiile şi pierderea ponderală).

Antecedentele personale

Antecedentele heredo-colaterale – prezenţa cancerelor familiale trebuie identificată. Se caută să se menţioneze vârsta de apariţie la rude, gradul de rudenie la care este semnalat, tipul neoplaziilor. Din categoria factorilor de risc prezenţa cancerelor familiale la rudele de gradul I şi II este un element foarte important. Identificarea unor aglomerări familiale în cancere de pulmon, sân, sarcom de părţi moi, limfoame, leucemii şi tumori cerebrale sugerează prezenţa unui sindrom Li– Fraumeni (mutaţia p53).

Căutarea unor neoplazii înrudite de tipul: cancer mamar+ovarian+endometru sugerează participarea oncogenei supresoare (BRCA 1) sau cancer de ovar + endometru + colon (sindrom Lynch II)..

A. Antecedentele personale fiziologice

- vârsta de debut a menarhei (factor de risc în cancerele mamare şi ovariene; limita de vârstă > 12 ani);
- numărul sarcinilor;
- numărul avorturilor;
- status-ul menopauzal (menstruată sau nu) sunt elemente care duc la conturarea unor grupe de risc pentru: cancerele ovariene, mamare şi endometriale);
- medicaţia hormonală contraceptivă – de exemplu grupa de risc crescut pentru cancer mamar cuprinde:
  - vârsta mai mare de 45 de ani;
  - factorii hormonali, activitate ovariană prelungită, pubertate precoce <12 ani, menopauză tardivă > 50 ani. celibatul, nuliparitatea, prima sarcină după vârsta de 25 de ani;
  - predispoziţia familială: cancer mamar la rudele de gradul I, II (mamă, bunică, mătuşă);
  - modul de viaţă –standardul social economic ridicat;
  - factorii igieno-dietetici, supraalimentaţia şi obezitatea (ţesutul gras este o sursă de estrogeni !);
  - antecedentele patologice: cancer la sânul cotrolateral, hiperplazia ductală atipică, carcinomul ductal şi lobular în situ.

Scanned with OKEN Scanner

B. Antecedentele personale patologice

- *fumatul* reprezintă, de departe, cel mai important factor de risc pentru mai multe neoplazii: pulmonare, sfera ORL, vezica urinară şi altele. Va trebui precizată perioada de fumat, măsurată în *pachete an.*

Pachetul-an este o unitate artificială de măsură a intoxicaţiei tabagice cumulative. Un pachet-an este cantitatea de tabac corespunzătoare unei intoxicaţii active realizată prin consumul unui pachet de ţigarete, în fiecare zi, timp de un an. De exemplu, un pacient de 40 de ani, care a fumat 1 pachet de ţigarete pe zi, de la vârsta de 20 de ani va avea un tabagism de 20 pachete –an; un pacient de 50 de ani care a fumat un pachet pe zi de la 15 la 30 de ani, apoi 2 pachete pe zi de la 30 la 50 de ani va inhala: 15 + 40 = 55 pachete-an.

- se va preciza prezenţa bolilor infecţioase (mai ales virale): hepatite, infecţii cu Epstein Barr, HIV), bacteriene (TBC), boli cronice (tratamente medicamentoase îndelungate), intervenţii chirurgicale, intoxicaţii, traumatisme
- se vor căuta şi recunoaşte stările precanceroase ale diferitelor localizări, tratamentele (durata şi tipul)
- istoric de medicaţii hormonale (ex. Dietilstilbestrol şi cancerele vaginale/cervix uterin), medicaţii imunosupresive (cancere cu orice localizare), steroizi anabolici (neoplasme hepatice), abuz de fenacetină (cancere uroteliale) etc.
- istoricul de boală autoimună se poate dovedi un element diagnostic-cheie: tiroidita Hashimoto (cancer tiroidian), myastenia gravis (timoame), ciroza biliară primară (hepatocarcinom, cancere de căi biliare) şi colita ulcerativă (cancer rectal).

Condiţiile de viaţă

Mediul social determină anumite tipuri de morbiditate.

Mediile cu nivel crescut socio-economic sunt asociate cu cancerele ovariene, mamare, testiculare, boala Hodgkin, cancere de colon.

Mediile defavorizate asociate cu consumul crescut de alcool şi fumat favorizează neoplasmele bronhopulmonare şi ORL.

Consumul de alcool şi fumatul sunt noxe exogene care vor fi clar precizate (a se vedea etiopatogenia cancerelor).

Condiţiile de viaţă vor releva problemele de: locuinţă, alimentaţie, expunerea la radiaţii solare, intemperii etc.

Anamneza

Reprezintă unul din momentele - cheie ale examenului clinic. Obţinerea unor date cu privire la istoricul bolii maligne furnizează elemente de prognostic şi terapeutice de o importanţă incontestabilă.

Pentru o anamneză corectă, interogatoriul va urmări o serie de repere obligatorii precum:

- debutul bolii (consemnat cât mai exact luna, anul); se vor evita formulările temporale vagi de tipul: „debut cu câteva luni în urmă..."
- modul de debut (insidios sau brusc)
- circumstanţele de apariţie

Scanned with OKEN Scanner

- timpul de la momentul debutului bolii la cel al diagnosticului numit „timp de latență" (delay) cu o mare importanță prognostică
- succesiunea noilor simptome, evoluția preterapeutică a leziunilor
- data și locul primului diagnostic
- tratamentele efectuate – secvențele terapeutice, doze, etalarea în timp, toxicitate posterapeutică imediată și tardivă, răspunsul la tratament, data ultimului tratament
- evoluția ulterioară până la momentul internării actuale
- momentul actualei internări (bilanț, intenție terapeutică).

Examen fizic general

Trebuie executat complet, sistematic și metodic.

Inițial se consemnează înălțimea, greutatea, suprafața corporală (pentru calcularea dozei de chimioterapice). La începutul examenului se precizează statusul ponderal (starea generală a pacientului) apreciat fie pe scala Karnofsky, fie pe cea OMS (tabel 8.3).

Indicele Karnofsky	ECOG/OMS/Zubrod
100 = normal; fără simptome, fără semne de boală 90 = capabil de activitate normală dar cu semne minore de boală dinainte de îmbolnăvire, fără restricții. 80 = activitate normală cu efort; unele semne de boală prezente	0 = activitate normală, capabil de performante fizice similare perioadei
70 = capabil să se îngrijească singur, incapabil de activitate normală sau de muncă activă cea sedentară: casnică, de birou	1 = simptome ușoare activitatea fizică restricționată la (capabil să trăiască cu semne tolerabile de boală)
60 = ambulator; reclamă asistență ocazională în activitățile zilnice și în îngrijirea proprie	2=activitate de autoîngrijire posibilă, < 50% din timp în pat
50 = necesită frecvent asistență medicală	
40 = invalid; necesită îngrijire specială și asistență permanentă	3 = simptome severe, > 50% din timp în pat sau fotoliu, incapabil de activitate fizică
30 = invalidare severă; este indicată spitalizarea, totuși moartea nu este iminentă	
20 = foarte bolnav; spitalizarea și tratament de susținere activ necesar	4 = simptome extrem de severe, nu se poate îngriji, 100% din timp în pat
10 = muribund (proces fatal cu evoluție rapidă) 0 = moarte	5= decedat

Tabel 8.3. *Indicii de performanță conform scalelor Karnofsky și OMS (Zubrod)*

a) *Tegumentele și mucoasele* - Se examinează tegumentele și mucoasele cu atenție și se consemnează: culoarea, forma, marginile, aspectul leziunilor cutanate (melanom, sindroame paraneoplazice dermatologice, leziuni infiltrative), cicatricile postoperatorii, marcajele radiologice.

Modificările fanerelor (alopecia, coilonichia) sunt datorate tratamentelor oncologice (după chimio-radioterapie) și sunt o dovadă a intensității tratamentelor urmate.

Scanned with OKEN Scanner

b) *Ganglionii limfatici* - examinarea sistematică a tuturor grupelor ganglionare periferice: suboccipitali, laterocervicali, submaxilari, axilari, supraclaviculari, trohleari, inghinali.

Se precizează sediul eventualelor adenopatii, numărul, dimensiunile, consistența, mobilitatea, sensibilitatea.

c) *Țesutul celulo-adipos* - evaluarea globală (starea de nutriție), aprecierea pliului abdominal, distribuția (caşexia neoplazică).

d) *Sistemul osteoarticular* - inspecție, palparea (punctele dureroase), percuția apofizelor spinoase vertebrale, proba la mers (metastazele osoase), mobilitatea mişcărilor.

e) *Sistemul muscular* - aprecierea toxicității musculare a chimioterapiei.

f) *Aparatul respirator* - torace inspecție, aspectul tegumentelor toracice, circulația superficială, fosele supraclaviculare, mişcările respiratorii, percuția (matitatea în pleurezii), ascultația pulmonară bilaterală.

g) *Aparatul cardiovascular* - inspecția regiunii precordiale, ascultația: zgomotele cardiace (pericardita), pulsul periferic, aprecierea tensiunii arteriale, examinarea pulsului pedioasei.

h) *Aparatul digestiv* - examenul cavității bucale (dentiție, aspectul mucoaselor jugale, limba, faringe, examenul amigdalelor); inspecția abdomenului (circulația colaterală abdominală); aprecierea tranzitului intestinal (încetinit în tratamentul cu analgetice morfinice); palparea ficatului (limite, formă, margini, consistență, sensibilitate); palparea splinei (percuție şi palpare); tuşeu anorectal (aspectul mucoasei, hemoroizi, ulcerații).

i) *Aparatul urinar* - se apreciază: micțiunea, diureza, aspectul macroscopic al urinei, lojele renale se palpează (dificil), manevra Giordano, punctele durereroase renoureterale.

j) *Aparatul genital* - tuşeu genital.

k) *Examenul neurologic* - important prin eventualele leziuni neurologice (sindroame de compresiune, metastaze cerebrale, tulburări senzitive după medicația citostatică neurotropă). Nu se uită examinarea reflexelor osteotendinoase, manevrele de elongație.

l) *Starea psihică* - se urmăresc orientarea, comportamentul, stări de anxietate. Afecțiunile maligne determină un profund impact psihic şi o modalitate diferită de a aborda boala.

m) *Examenul endocrinologic* are în vedere depistarea unui sindrom paraneoplazic endocrino-metabolic, leziunile, modificările, la persoanele care consumă cronic corticoizi.

Ginecomastia poate surveni în cancerele bronho-pulmonare şi testiculare.

Examenul local

Pentru fiecare localizare a cancerului sunt reguli de execuție a examenului local:

- se orientează asupra leziunilor primare. Examenul local va respecta etapele examenului clinic: inspecția, palparea, percuția şi ascultația.
- se urmăreşte să se realizeze condiția unei „ținte" terapeutice, măsurabile (aprecierea celor două diametre maxime măsurabile). Examenul local este momentul când se caută alegerea „țintei" terapeutice de preferință măsurabilă ce va fi urmărită în vederea evaluării răspunsului.

După examenul clinic se formulează un diagnostic clinic (unul sau mai multe) de *supoziție* care va orienta explorările ulterioare.

Scanned with OKEN Scanner

În fața suspiciunii de malignitate, etapele ulterioare ce trebuie urmate sunt:

- confirmarea diagnosticului de malignitate;
- stabilirea extensiei reale a bolii;
- aprecierea agresivității bolii;
- reactivitatea pacientului (starea aparatelor și sistemelor);
- stadializarea bolii maligne;
- încadrarea într-o grupă prognostică;
- formularea unei strategii terapeutice;
- principiile de urmărire în teritoriu, frecvența controalelor periodice și revenirea la tratament.

Examenele paraclinice uzuale sunt comune tuturor localizărilor; se solicită:

- curba termică, curba diurezei, curba ponderală, tensiunea arterială, tranzitul intestinal.

Probele biologice curente cuprind:

- VSH, glicemia, ureea, creatinina, sumar de urină, hemoleucograma și radiografia toracică.

Diagnosticul de malignitate

Se afirmă prin semnele de suspiciune directe și indirecte ale examenului clinic și paraclinic și datele examenului local.

Diagnosticul de certitudine este determinat de examenul histologic al leziunii. Acesta se va consemna sub forma buletinului histopatologic cu data, numărul, locul unde a fost efectuat și numele anatomo-patologului.

Este important de reamintit că diagnosticul de malignitate trebuie fondat pe argumente incontestabile și certitudinea este dată numai de examenul histologic.

Buletinul histologic trebuie să furnizeze maximul de informații posibile cu valoare prognostică (număr de ganglioni regionali invadați, gradul de diferențiere tumorală, prezența invaziei vasculare și limfatice și marginile de rezecție chirugicală).

Oncologul va trebui să știe să interpreteze acest buletin histo-patologic în sensul obținerii unor informații prognostice și predictive ale răspunsului și supraviețuirii (markerii histo-patologici).

Stabilirea extensiei bolii maligne

Necesită o serie de explorări imagistice care trebuie solicitate rațional fără a se face polipragmazie, ținându-se cont de intenția diagnostică sau de depistare a fiecărei metode. Pentru majoritatea neoplaziilor investigațiile uzuale sunt:

- radiografia toracică față și profil;
- examenul ecografic abdominal;
- examenul computer tomografic și eventual RMN.

Extensia cancerului primar (sediu, localizare, extensie) reprezintă un element de mare importanță prognostică, determinant pentru modalitatea de tratament adecvată bolii maligne.

Această informație este sintetizată din datele examenului clinic (palpare directă), procedurile radiologice (radiografia toracică, CT), RMN, ecografie abdominală, examenele cu radionuclizi (scintigrafia osoasă), evaluarea endoscopică, bronhoscopia, endoscopia digestivă și abdominală.

Scanned with OKEN Scanner

Etapa examenelor paraclinice

Urmăreşte stabilirea:

- status-ului biologic al gazdei – starea aparatelor şi sistemelor ce vor suporta agresivitatea unei terapii (vârstă, status de performanţă fizică, statusul organelor vitale, etc);
- stabilirea agresivităţii tumorale (stadiul bolii, gradul de diferenţiere, subtipul histologic, prezenţa markerilor serici, prezenţa markerilor histopatologici de agresivitate).

Reactivitatea pacientului este apreciată în urma examenelor biologice ale organelor ţintă vizate de eventualele metastaze (în funcţie de istoria naturală a cancerului) dar şi de simptomele pe care le acuză pacientul.

Se solicită explorările complementare adecvate, examenul ORL, cardiologic (cu EKG), scintigrafia osoasă.

În logica solicitării examenelor paraclinice se urmăresc obiectivele:

- probarea certitudinii bolii maligne (biopsii tumorale, puncţii aspirative, examenul citologic);
- stabilirea agresivităţii bolii (gradul de diferenţiere, stadiul bolii, markerii tumorali);
- evaluarea stării aparatelor şi sistemelor gazdei, care va suporta agresivitatea unui tratament oncologic.

Stabilirea extensiei bolii maligne

Diagnosticul complet va preciza: localizarea tumorală, tipul histologic, stadiul clinic al bolii, stadiul evolutiv (remisiune completă, recidivă, continuare de evoluţie), procedura terapeutică, diagnosticul bolilor asociate. Afirmarea diagnosticului trebuie să satisfacă principiile esenţiale: precocitate, certitudine şi să fie complet.

Asocierea sindroamelor paraneoplazice ce realizează „măşti" ale cancerului face oportună discutarea diagnosticelor diferenţiale; atât cu scop diagnostic cât şi terapeutic cunoaşterea sindroamelor paraneoplazice este foarte utilă (a se vedea capitolul „Sindroamele paraneoplazice").

Rezultatele terapiilor aplicate se exprimă în termenii răspunsului terapeutic, ai supravieţuirii fără semne de boală şi ai timpului general de supravieţuire.

Evaluarea răspunsului postterapeutic

Definiţii ale OMS ale răspunsurilor terapeutice pentru leziuni măsurabile sunt:

RC- răspuns complet = dispariţia tuturor semnelor de boală la examenul clinic din cadrul a două observaţii independente, la interval de cel puţin 4 săptămâni.

RP- răspuns parţial = reducerea dimensiunilor tumorii cu peste 50% (sau a celor două diametre perpendiculare) fără nici o altă manifestare tumorală în timpul terapiei după un interval de minimum 4 săptămâni.

BS- boală staţionară sau lipsa răspunsului = nu se constată o reducere mai mare de 50% a dimensiunilor maxime tumorale.

BE- boală evolutivă = creşterea dimensiunilor tumorii cu peste 25% sau apariţia de noi leziuni.

De asemenea, se folosesc termenii de:

Scanned with OKEN Scanner

- „reluare de evoluție a bolii" în cazul progresiei bolii după o perioadă de boală staționară (BS), răspuns parțial (RP) sau răspuns complet (RC).
- „continuare de evoluție" – evoluția bolii la pacienții la care nu a existat o perioadă de RC sau RP, cu durata de minim 4 săptămâni.
- „recidivă" – evoluția bolii într-o zonă inițial afectată, dar după ce în prealabil a fost obținut RC sau RP.

Epicriza

Epicriza – la terminarea tratamentului se consemnează succint datele referitoare la situația bolnavului (prima internare, revenirea), tratamentul efectuat (metodă unică de tratament sau în cadrul unor asociații terapeutice cu scop curativ sau paleativ, incidentele și complicațiile terapeutice). La cei operați este obligatorie precizarea naturii și extensiei intervenției (tipul), radicalitatea macro- și microscopică. Chirurgului îi este recomandat să furnizeze aceste date detailat, fără a recurge la simple formulări lapidare, incomplete.

După radioterapie se va preciza metoda de iradiere (externă, brahiterapie), doza totală de iradiere administrată, numărul fracțiilor/zi și perioada de iradiere în zile pentru fiecare volum iradiat. În cazul tratamentului multimodal, se va descrie modalitatea de asociere (secvențialitatea), relația temporală, etalarea (durata în timp) fiecărei secvențe terapeutice.

Chimioterapia va preciza protocolul utilizat (schema), dozele administrate, intervalul de timp (intensitatea dozei), efectele toxice imediate și tardive (codificate după scala OMS).

În rezumat, epicriza cuprinde date despre:

- scurt istoric al pacientului;
- motivele internării în serviciu (prima oară sau revenire);
- momentul diagnosticului (susținerea certitudinii);
- planul de tratament propus;
- secvența terapeutică aplicată (protocol, doze, etalare);
- toleranța tratamentului: efectele secundare, gradul de toxicitate de preferință după scala OMS;
- răspunsul la tratament în termenii celor 4 tipuri standardizate: răspuns complet, răspuns parțial, boală staționară și boală progresivă;
- date despre tratamentul indicat la domiciliu;
- recomandări de dispensarizare: frecvența și datele controalelor ulterioare (follow- up);
- tratamentul recomandat la domiciliu (doze, ritm de administrare);
- data viitoarei reveniri în serviciul spitalicesc sau ambulator.

Istoricul detailat al bolii, examinarea fizică competentă sunt elementele fundamentale ale stabilirii diagnosticului de cancer.

Progresele tehnologice ale ultimilor ani au facilitat posibilitățile de diagnostic nu numai a cancerelor, dar și a subtipurilor și agresivității acestora

Diagnosticul oncologic este momentul cheie al îngrijirii pacienților cu cancer. ce impune confruntarea cu un spectru larg de probleme medicale pe care aceștia le prezintă, îndreptățind aforismul ..cunoașterea tumorilor maligne semnifică astăzi cunoaștere: medicinii".

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. Anthony J.N., Hoskin P.J.- Clinical Oncology- basic principles and practice,2nd edition, Arnold, 1997.
2. Daniil C. (ed) -Metode şi tehnici uzuale în röntgendiagnostic. Ed.Polirom.Iasi ,1999.
3. Geraghty J.G., Wobst A.- în: Pollock R.E. (ed) –UICC- Manual of Clinical Oncology.7th edition, Wiley-Liss, New York, 1999:201-214.
4. Pazdur R., Coia L.R., Hoskins J.W., Wagman L.D.- Cancer management: a multidisciplinary approach, 2nd edition, RPR Huntington, N.Y. 1998.
5. Pollock R.E. (ed)- UICC- Manual of Clinical Oncology, 7th edition, Wiley-Liss, New York, 1999:209-210.
5. Weiss G.R.- Clinical Oncology, Appleton& Lange, Norwalk Connecticout, 1993:29-89.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 9

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

Definiţie

Tumorile maligne determină semne şi simptome clinice prin invazie, obstrucţie şi mase compresive la nivelul tumorii primare, adenopatiilor regionale şi metastazelor.

În afara acestei categorii de manifestări clinice, tumorile maligne pot determina simptome şi sindroame la distanţă de tumora primară, adenopatiile regionale şi metastaze.

Sindroamele paraneoplazice (syn = acelaşi, dromos = cale, para = alături, SP) *reprezintă un grup heterogen de semne şi simptome asociate unor neoplasme specifice ce nu se datorează invaziei tumorale locale.*

SP sunt rare dar de interes clinic deoarece acestea pot releva un cancer.

Frecvenţa exactă a SP este dificil de apreciat din mai multe motive:

- variaţii ale definiţei sindromului paraneoplazic;
- ignorarea diagnosticului de SP;
- etiologie necunoscută;
- absenţa unor studii sistematice consistente.

Prin definiţie, SP **nu sunt datorate efectului direct** al tumorii sau al metastazelor. Cele mai caracteristice SP sunt cele produse de tumorile secretante de hormoni polipeptidici care ajung în circulaţie şi acţionează pe organele ţintă, la distanţă de tumoră. Evoluţia SP este cel mai adesea paralelă cu aceea a tumorii maligne.

În ciuda varietăţii acestor sindroame, importanţa practică a SP este mare deoarece:

a) pot constitui primele simptome de apariţie a unui cancer, recunoaşterea acestora permite diagnosticul într-un stadiu iniţial (SP nu sunt dependente de stadiul evolutiv al bolii);

b) pot simula boala metastatică şi descurajează astfel aplicarea unui tratament curativ pentru un cancer localizat;

c) complicaţiile unui cancer pot fi confundate cu un SP (metastaze, infecţii) contribuind la întârzierea tratamentului;

d) pot fi utilizaţi ca markeri tumorali pentru a urmări evoluţia sub tratament sau pentru a detecta o recidivă;

e) în stadiile metastatice de boală, tratamentul SP ar putea fi cel mai bun tratament paleativ.

Etiologia şi patogeneza sindroamelor paraneoplazice

Sindroamele paraneoplazice pot avea următoarele mecanisme:

1. tumora pune în libertate proteine active biologic sau polipeptide, precursori hormonali, factori de creştere, citokine, prostaglandine, proteine fetale (ACE, AFP) sau imunoglobuline şi enzime produse şi eliberate de tumoră;
2. fenomene autoimune sau producerea de complexe imune şi supresie imunologică;
3. producţia de receptori ectopici sau sinteza de hormoni biologic inactivi;
4. realizarea unor contacte „interzise" prin ruperea unor structuri sau bariere anatomice, permiţând reacţii antigenice neadecvate;
5. cauze necunoscute.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru un diagnostic cert de SP, sunt necesare minim 3 din următoarele trăsături:

A. scăderea nivelului mediatorului biologic secretat, observată după îndepărtarea sau tratamentul tumorii;

B. demonstrarea existenței unui gradient arterio- venos al concentrației serice de mediator de-a lungul patului tumoral și concentrația crescută a mediatorului în tumoră;

C. demonstrarea sintezei și secreției hormonului de către țesutul tumoral *in vitro*;

D. demonstrarea sintezei mediatorului sau precursorului său de celulele tumorale în cultură;

E. existența unei corelații temporare între mărimea tumorii și nivelele serice ale mediatorului.

Recunoașterea SP are o mare importanță în diagnosticul și tratamentul cancerului deoarece:

a) recunoașterea SP poate conduce la un diagnostic precoce al bolii neoplazice;

b) evoluția clinică a sindromului poate fi folosită ca element prognostic al răspunsului la tratament;

c) calitatea vieții pacientului poate fi uneori ameliorată prin terapie paleativă adecvată.

Importanța și frecvența sindroamelor paraneoplazice

Sindroamele paraneoplazice trebuie să beneficieze de un diagnostic adecvat. Dacă cauza SP este necunoscută, acestea trebuie să facă obiectul unui **diagnostic de excludere**. În general SP trebuie diferențiate de:

- prezența unei invazii directe de către tumora primară sau a metastazelor sale;
- distrucția determinată de tumoră sau produsele sale;
- anomalii vasculare;
- infecții;
- anomalii hidroelectrolitice intercurente;
- toxicitatea terapiei anticanceroase, inclusiv radio- și chimioterapia.

Manifestările sindroamelor paraneoplazice

SP cele mai frecvente și de importanță clinică sunt prezentate în funcție de sistemele afectate:

Sindroamele endocrine și metabolice

Sunt printre cele mai cunoscute SP și corespund unui ansamblu de manifestări clinice și biologice legate de prezența unei secreții hormonale ectopice de către un țesut canceros derivat dintr-un țesut care nu secretă în mod normal hormonul respectiv (tabel 9.1).

Manifestarea SP prin hipersecreția hormonală a anumitor cancere ale glandelor endocrine (precum hipoglicemie, în cursul insulinoamelor) trebuie excluse conform definiției SP.

Scanned with OKEN Scanner

Studiile experimentale pe culturile celulare au pus în evidenţă secreţia *in vitro* a mai multor hormoni de către celulele tumorale. Aceste observaţii susţin ipoteza unei diferenţieri celulare ale clonei tumorale maligne.

Sindrom	Secreţia hormonală	Neoplazii (frecvenţă)
Sindromul Schwartz –Bartter	ADH	Cancere bronho-pulmonar: 70% (carcinom cu celule mici)
Sindrom Cushing (evoluţie rapidă, melanodermie)	ACTH	Cancere bronho-pulmonar: 50% (carcinoame cu celule mici)
Hipoglicemie	Insulin-like = NSILA	Tumori mezenchimatoase: 40-60% - intra-abdominale (65%) - intra-toracice (35%)
Pubertate precoce (numai la băieţi)	HCG	Hepatoblastom
Ginecomastie (moderată uni- sau bilaterală)	HCG şi/sau HCS	Cancere bronho-pulmonare
Galactoree (rar paraneoplazică)	Prolactină	Cancere bronho-pulmonare Carcinom renal

Tabel 9.1. *Sindroamele endocrine şi metabolice paraneoplazice mai frecvente*

HCS: hormon somatotrofinic corionic, NSILA: non supressive insuline like activity; HCG: hormon gonatrotrofinic corionic.

A. Sindromul secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic (sindromul Schwartz Bartter)

Acest sindrom este cu mult mai frecvent decât numărul de cazuri citate în literatură. Se traduce clinic prin tabloul intoxicaţiei cu apă, asociind tulburări digestive (anorexie, greţuri, vărsături) cu manifestări neuropsihice (euforie, agresivitate, confuzie mentală).

Crizele comiţiale pot completa tabloul clinic atunci când sodiul plasmatic scade drastic (< 120mEq/l). Simptomele severe pot culmina prin comă, datorită edemului cerebral.

Sindromul biologic este caracterizat de:

- hiponatriemie de diluţie (constantă);
- natriureză;
- hipoosmolaritate sanguină cu hiperosmolaritate urinară.

Sindromul Schwartz-Bartter este datorat secreţiei ADH paraneoplazic (Si-ADH). ADH sau arginin-vasopresina este un peptid format din 9 aminoacizi secretat de hipotalamus, cu rol în menţinerea osmolarităţii plasmatice (normal 286-294mOsm/l).

În 70% din cazuri Si-ADH paraneoplazic este legat de un cancer bronho-pulmonar mai frecvent microcelular.

Sindromul se observă şi în alte neoplazii precum: sarcoamele Ewing, timoame, cancere pancreatice, duodenale şi cancere ale sferei ORL.

Criteriile de diagnostic ale secreţiei inadecvate de ADH sunt:

- sodiu seric < 135mEq/l;
- osmolaritate plasmatică <280mOsm/l;
- osmolaritate urinară >100mOsm/l;

Scanned with OKEN Scanner

- natriureză crescută (Na+> 20mEq/l).

Diagnosticul diferenţial include:

- hiponatremia de laborator (eroare de măsurare);
- hiponatremia asociată cu depleţia volemică (vărsături, sechestrare de lichide, diaree şi transpiraţii excesive).

Sodiu urinar > 20mEq/l cu depleţie volemică poate fi consecinţa folosirii diureticelor, pierderii nefrogene de sare, deficienţei de minerale, administrării de corticoizi, diurezei osmotice, alcalozei metabolice şi acidozei tubulare renale.

- hiponatriemia asociată expansiunii volemice cu sodiu urinar <20mEq/l din insuficienţa renală acută sau cronică.

În unele cazuri rare, chimioterapia poate releva, contribui sau agrava acest sindrom. Tratamentul simptomatic se bazează înainte de toate pe restricţie. În caz de eşec se recurge la diuretice de ansă (Furosemid).

B. Sindromul Cushing paraneoplazic sau secreţia ectopică de hormon adenocorticotrofinic (ACTH)

Astăzi, frecvenţa sa este subestimată deoarece sindromul este frust în 95% din cazuri. Apare la bărbaţi şi la femei, cu frecvenţă egală la vârste de 40 –60 ani, mai tardiv ca în boala Cushing clasică.

În forma sa tipică, sindromul Cushing prezintă o evoluţie clinică rapidă (HTA, anomalii SNC cu psihoză, intoleranţă la glucoză, distribuţie anormală a ţesutului adipos, sindrom de catabolism proteic, striuri cutanate, echimoze, atrofie musculară proximală) şi o alcaloză metabolică hipokaliemică. Simptomele frecvente în boala Cushing pituitar-dependentă, precum: obezitatea facio-tronculară, osteoporoza, vergeturile, sunt adesea absente în sindromul paraneoplazic.

În alte cazuri, tabloul clinic este acela al unei boli Cushing, în timp ce pentru unele cazuri este recunoscut numai pe baza datelor biologice: alcaloza metabolică, hipokaliemia, kaliureza crescută, diabet precoce şi intens.

Diagnosticul se bazează pe bilanţul hormonal: hipersecreţia de glucocorticoizi şi mineralocorticoizi (cortizolemie, 17-OH steroizi urinari, cortizol liber urinar, 17-cetosteroizi urinari) şi creşterea nivelelor de ACTH.

Tehnicile de radioimunodiagnostic au permis identificarea specifică şi rapidă a ACTH-ului biologic activ, distinct de moleculele de ACTH normal, cu greutate moleculară înaltă (big ACTH), provenit din degradarea enzimatică a precursorului ACTH numit **proopiomelanocortină (POMC)**.

Aproape toate neoplaziile produc cantităţi crescute de POMC. Sindromul Cushing clinic se observă numai în acele tumori de obicei cu histologie distinctă care sunt capabile să convertească enzimatic POMC în ACTH biologic activ.

Trei mari localizări maligne sunt responsabile de 80% din sindroamele de hipercorticism paraneoplazic: cancerele bronhopulmonare (50%), în special cu celule mici, cancerele timice (15%) şi pancreatice (10-15%).

Evoluţia hipercorticismului paraneoplazic este paralelă cu neoplazia: când cancerul este vindecabil, tratamentul acestuia antrenează dispariţia completă, clinică şi biologică a sindromului Cushing.

În formele metastatice de boală, chimioterapia poate determina regresia uneori completă a secreţiei hormonale.

În urmărirea pacienţilor, valorile ACTH sunt de un interes limitat (creşterea este inconstantă în prezenţa recidivei).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul sindromului ACTH ectopic cuprinde tratamentul malignității și al anomaliilor metabolice care, adesea, sunt cauzele dominante ale morbidității clinice.

Dintre medicamentele ce controlează excesul de glucocorticoizi la cei cu tumori ce produc ACTH ectopic sunt: Metopzrona (250-600mg/zi), cu acțiune pe glanda adrenală, Ketoconazol (400-800mg/zi p.o.), ce necesită substituție cu glucocorticoizi, Aminoglutetimid (1000-1500mg/zi p.o.), Octreotid (100-300mg/s.c la 8 ore zilnic) cu acțiune pe receptorii somatostatinici tisulari și Bromocriptina (20-30mg/zi) pe receptorii dopaminergici. În absența terapiei oncologice eficace, se poate opta pentru tratamentul simptomatic cu anticortizolicele amintite.

C. Hipercalcemia paraneoplazică

După descoperirea în 1987 a unui analog al PTH, parathormon peptid like (PTH-rf) hipercalcemiile paraneoplazice cu sau fără metastaze osoase au devenit cauza principală a hipercalcemiilor maligne atingând, după unii autori, 80-90% din totalitatea cazurilor.

Dacă se respectă definiția sindroamelor paraneoplazice, hipercalcemia poate fi considerată paraneoplazică dacă survine într-un cancer în absența metastazelor osoase, cu semne biologice de hiperparatiroidism care regresează după tratamentul tumorii și reapare în cazul recidivei.

Sunt 4 elemente principale ce diferențiază hipercalcemia tumorală de hipercalcemia prin hiperparatiroidie:

- alcaloza metabolică;
- diminuarea nivelului seric de 1,25 - $(OH)_2$ vitamina D;
- diminuarea osteocalcinei serice;
- nivele normale sau scăzute de PTH (măsurate prin dozare radioimunologică) în contrast cu creșterea AMP ciclic crescut;
- dozarea PTH-rf ar facilita diagnosticul diferențial.

Hipercalcemia paraneoplazică este întâlnită în majoritatea neoplaziilor, mai ales în:

- carcinoamele epidermoide de plămân și sfera ORL, cancerele ovariene;
- cancerele tiroidiene;
- cancerele de prostată;
- cancerele mamare;
- hemopatii maligne.

Dacă pacienții cu asemenea cancere prezintă semene de hipercalcemie, în absența metastazelor osoase, va trebui exclusă posibilitatea prezenței unui adenom parotidian.

Alți factori osteolitici cunoscuți sunt: prostaglandinele PGE-1 și PGE-2, factorul de creștere tumoral (TGF), 1,25 - $(OH)_2$ vitamina D și interleukinele IL-1β, IL-6.

Tratamentul hipercalcemiilor neoplazice a beneficiat de progresul important reprezentat de introducerea bisfosfonaților de generația I și II (clodronat și pamidronat).

Pamidronatul singur sau în asociație cu calcitonina oferă cel mai eficient tratament al hipercalcemiei în situațiile clinice de urgență, tratamentul cu Octreotid 150mg la 8 ore este de asemenea eficace.

D. Hipocalcemia

În neoplazii, hipoglicemia ca manifestare clinică este rară, fiind diagnosticată mai frecvent biologic (calciu mai mic de 2,25- 2,65 mmol/l).

Acest sindrom poate apare în boala metastatică osoasă, în cancerul de prostată frecvent și mai rar în cancerul glandei mamare.

Hipocalcemia poate avea mecanisme multiple precum:

-malnutriție, sepsis, hipomagneziemie și după tratamentele citostatice.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia clinică constă în: iritabilitate, tetanos, aritmii, insuficienţă cardiacă, hipotensiune arterială, manifestări EKG (creşterea intervalului ST).

Hipocalcemia se poate asocia frecvent cu hipomagneziemie.

Scăderea semnificativă a calciului seric este asociată cu fenomenul de liză tumorală din leucemii şi limfoame precum: limfomul Burkitt, leucemia T şi diferite alte malignităţi B (tablou de hiperpotasemie, azotemie, acidoză, hiperfosfatemie şi hiperuricemie).

Terapia sindromului se face cu soluţii perfuzabile (dextroză în soluţii saline 4-6l/zi) şi Allopurinol (600mg/zi iniţial, apoi 30mg/zi timp de 7 zile).

E. Osteomalacia

Se datorează factorilor osteolitici tumorali circulanţi şi se caracterizează prin hipofosfatemie, hipocalcemie asimptomatică, nivele scăzute de 1,25 - $(OH)_2$ vitamina D3. Osteomalacia este asociată foarte rar cu tumori benigne şi maligne: la tineri, apare la 90% din tumorile capului şi gâtului şi la 50% din tumorile osului; la adulţi se întâlneşte în: mielom, neurofibromatoză şi cancer al prostatei.

Terapia medicamentoasă constă în fosfaţi şi vitamina D administrată oral.

F. Hipoglicemia

A fost identificată în neoplasme sub forma sindromului Doege Potler.

De obicei survine la cei cu tumori de origine mezenchimală, în 80% din tumorile voluminoase. La 40% din pacienţi tumorile sunt retroperitoneale, intratoracice (30%) şi mai rar intraperitoneale (29%).

Aceste tumori secretă un factor de creştere insulin-like II (IGF-II); raportul plasmatic IGF-II/IGF-I este crescut rezultând hipoglicemia, asociată cu o scădere a insulinei plasmatice, a peptidului C plasmatic şi a proinsulinei.

Simptomatologia clinică este aceea a unei hipoglicemii clasice (hipotensiune, transpiraţii, tremurături), dar fără modificările neurologice şi psihice. Tratamentul este paleativ şi chirurgical.

Sindroame paraneoplazice neurologice

SP neurologice sunt numeroase, variate şi se întâlnesc cu o frecvenţă de 4-14% din cancere. Pot afecta toate structurile nervoase periferice sau centrale.

Fiziopatologia acestora nu este deplin cunoscută, fiind discutate mecanisme autoimune şi/sau infecţii virale. Caracterul paraneoplazic al manifestărilor neurologice în sensul strict al definiţiei este adesea discutabil.

Pentru diagnosticul SP neurologice se vor avea în vedere cele 4 criterii ale definiţiei SP:

a) frecvenţa asociaţiei sindrom-neoplazie, statistic superioară sindromului (ca frecvenţă în populaţia generală) este dificil de apreciat;

b) excluderea altor cauze de sindrom neurologic: localizările metastatice (responsabile de peste 75% din semnele neurologice la neoplazici), complicaţii iatrogene (ex. după chimioradioterapie, radioterapie), complicaţiile infecţioase (leucoencefalopatia multifocală progresivă, considerată înainte de 1965 ca sindrom paraneoplazic este astăzi definită a fi o encefalită virală), complicaţiile metabolice şi carenţiale, boli necanceroase (diabet, HTA, etilism cronic, ateroscleroză);

c) paralelismul evolutiv este relativ, SP neurologice nu regresează decât rar după tratamentul neoplaziei datorită caracterelor definitive + ale leziunilor neurologice;

Scanned with OKEN Scanner

d) au fost puşi în evidenţă autoanticorpi antinucleari neuronali (anticorpi anti-HU) în ser şi LCR-ul pacienţilor atinşi de encefalomielită. Aceşti anticorpi sunt foarte specifici pentru encefalomielitele paraneoplazice.

Sindrom	Neoplazie frecventă	Comentarii
Sindromul Lambert-Eaton	Cancer bronşic cu celule mici	blocaj neuromuscular periferic ameliorat prin guanină
Neuropatia senzitivă subacută (Denny-Brown)	Cancer pulmonar cu celule mici	uneori asociat cu alte afecţiuni SNC
Encefalomielita subacută	Cancer pulmonar cu celule mici	sindroame neurologice multifocale
Degenerescenţa cerebeloasă subacută	Ovar- sân- uter	sindroame cerebeloase bilaterale survenite rapid
Retinopatie paraneoplazică	Cancer bronşic cu celule mici	cecitatea, rapid instalată, precede apariţia cancerului

Tabel 9.2. *Sindroamele neurologice paraneoplazice*

Dintre SP neurologice mai frecvente sunt:

A. Neuropatia senzitivă Denny-Brown

Este o afecţiune rară (36 cazuri publicate până în 1977), cauzată de atingerea ganglionilor şi a cordoanelor posterioare medulare şi reprezintă un SP autentic.

Tabloul clinic este marcat de:

- tulburări senzitive progresive la nivelul membrelor inferioare cu caracter pseudotabetic. Sensibilitatea superficială este perturbată, cu topografie metamerică. Reflexele osteotendinoase sunt abolite.

Sindromul este asociat frecvent unui cancer bronho-pulmonar cu celule mici. Evoluţia neuropatiei tinde să se stabilizeze în decurs de câteva luni.

Corticoterapia este ineficace şi tratamentul este exclusiv simptomatic (antalgice majore, sedative, terapie de suport).

Neuropatia senzitivă este o formă de encefalomielită paraneoplazică, cu prezenţa de anticorpi anti-HU (autoanticorpi antineuronali) în serul pacienţilor.

B. Sindromul pseudomiastenic Lambert-Eaton

Este un sindrom rar ce se datorează unui bloc neuromuscular presinaptic cu mecanism autoimun, asociat foarte frecvent unui cancer.

Se manifestă prin dureri musculare pe un fond de astenie generală ce atinge rădăcina membrelor, ptoză palpebrală, diplopie şi tulburări de deglutiţie.

Semnele neurologice constau din abolirea reflexelor osteotendinoase (ROT), tulburări senzitive de tip parestezii distale şi peribucale, tulburări vegetative şi uscăciunea gurii. Acest sindrom, frecvent paraneoplazic este asociat unui carcinom bronşic cu celule mici. Evoluţia sa este dominată de prognosticul neoplaziei: rareori, blocul neuro-muscular poate dispare. Tratamentul esenţial este reprezentat de *guanidină*.

Scanned with OKEN Scanner

C. Degenerescența cerebeloasă subacută

Degenerescența cerebeloasă subacută apare datorită pierderii celulelor Purkinje din cortexul cerebelos și se manifestă prin pierderea acuității vizuale, vertij, ataxie de trunchi.

Este asociată cu adenocarcinomul glandei mamare și mai rar cu cancerele endometriale, de ovar.

Cancerul pulmonar microcelular este asociat rareori cu acest sindrom, dar în acest caz există frecvent semne de encefalită sau neuropatii periferice.

Sindroamele paraneoplazice dermatologice

Au fost descrise numeroase asemenea SP dermatologice asociate neoplaziilor. Acestea sunt cele mai autentice SP. Apariția lor este precoce permițând descoperirea neoplaziei într-un stadiu precoce, limitat de boală.

Biopsia cutanată este utilă pentru a exclude prezența unei infiltrații tumorale sau a unei etiologii nemaligne. Evoluția este paralelă cu aceea a neoplaziei, diminuând odată cu tratamentul curativ al procesului tumoral și reapărând în caz de recidivă sau metastază.

Caracterul paraneoplazic al unor dermatoze ca lupusul, sclerodermia și anumite boli buloase este discutabil.

Mecanismele etiopatogenice ale acestor dermatoze în cursul procesului neoplazic rămân puțin cunoscute. În general, în patogenia sindroamelor paraneoplazice cutanate, pot fi discutate următoarele mecanismele:

- în relație cu un produs de secreție a tumorii: hormoni, enzime;
- martor al unei reacții imune, legate de prezența tumorii;
- de originea carențială;
- în relație cu o tulburare neurovasculară.

Dintre SP dermatologice mai frecvente în practica clinică sunt:

A. Acantosis nigricans

Acantosis nigricans (AN) apare aproape numai la adulți și aspectul său clinic este foarte caracteristic. Leziunile tipice sunt: hiperpigmentarea cutanată (gri murdar) sub forma unor pete confluente în placarde, rugoase, ce apar progresiv și simetric în axile, pliurile mari, gât, ombilic, șanțul submamar.

Uneori se asociază și leziuni papilomatoase ale regiunilor periorificiale și ale mucoaselor, sau cu o keratodermită palmo-plantară cu pahidermatoglifie.

Histologia deși nespecifică (hiperplazia epidermului) este utilă pentru a exclude o infiltrație tumorală. Trebuie făcută diferența între AN familială, benignă (înainte de adolescență), bolile benigne, endocrinopatii (ex. acromegalie, diabet insulino-rezistent, distiroidie) sau *pseudo acantosis nigricans* survenită la obezi sau după corticoizi sau androgeni. AN malignă este cel mai frecvent asociată unui neoplasm gastric (64%) și cancerelor pulmonare (5%). Precede rareori neoplazia (17%), cel mai frecvent apărând în același timp cu tumora primară (61%). Pare să constituie un element prognostic peiorativ.

Frecvent se pot asocia simptome precum: palmele mozaicate ce sunt o îngroșare a dermului (dermatoglifie exofitică). „Sindromul palmelor mozaicate", izolat, este frecvent în carcinoamele scuamoase ale limbii și mai rar, în carcinomul gastric și pulmonar.

Scanned with OKEN Scanner

B. Keratoza seboreică eruptivă

Kerotoza seboreică eruptivă numită şi semnul Leser-Trélat este asociată cu cancerul gastro-intestinal în 43% din cazuri, dar se poate întâlni şi în cancere cutanate (acrocordoame asociate cu cancerele de colon şi polipii colici) şi AN.

C. Ihtioza paraneoplazică (IP)

Aspectul clinic al IP este adesea foarte asemănător cu acel al ihtiozelor vulgare congenitale: pielea este uscată, cu eroziuni şi acoperită cu descuamaţii fine.

Particular se localizează la nivelul pliurilor mari de flexie ce sunt respectate în ihtioza vulgară (diagnostic diferenţial). O hiperkeratoză palmo-plantară este frecvent asociată.

Formele localizate sunt rare. Neoplaziile asociate frecvent sunt limfoamele hodgkiniene (70%), mai rar cele non-hodgkiniene. Ihtioza, în general precede apariţia clinică a tumorii.

Diagnosticul diferenţial are în vedere: ihtioza vulgară congenitală (survenită înainte de 20 de ani), sindromul de ihtioză întâlnit în AIDS şi pielea uscată din caşexia frecventă la cei cu cancer. Incidenţa altor afecţiuni de tipul pelagrei, leprei sau a sarcoidozei este mai mică.

D. Acrokeratoza Bazex (AB)

Acest SP cutanat numit şi *acrokeratoza paraneoplazică* survine la sexul masculin de rasă albă la vârste de peste 50 de ani. Caracterul său obligatoriu paraneoplazic, permite diagnosticul cancerului într-un stadiu precoce.

Tabloul clinic este dominat de leziuni eritemato-scuamoase (psoriaziforme), indolore, nepruriginoase ce apar pe extremităţile membrelor bilateral, rădăcina nasului, a pavilionului urechilor, coate, unghii, genunchi. Localizarea unghială (onicoliza şi coilonichia) este frecventă.

Histologia nu este specifică dar permite eliminarea unor alte afecţiuni dermatologice precum: psoriazis, lupus eritematos, eczeme, onicomicoză. Evoluţia spontană este cronică, cu progresia lentă a leziunilor.

Acrokeratoza paraneoplazică Bazex precede descoperirea unui cancer la 60% din pacienţi.

În 90% din cazuri este asociată unui carcinom epidermoid bronhopulmonar.

De remarcat că evoluţia AB este constant paralelă cu evoluţia bolii.

E. Sindroamele pemfigus- like

Sunt afecţiuni paraneoplazice frecvente, care se caracterizează prin eroziuni ale mucoaselor, erupţii cutanate polimorfe cu pustule localizate pe tegumentele trunchiului şi ale extremităţilor. Frecvent survin pustule la nivelul palmelor conferind aspectul de lichen plan sau eritem multiform. Histologic, se remarcă o vacuolizare epidermoidă la interfaţa epiderm-derm, acantoză, keratinoacantoză şi detaşarea celulară intradermică.

Pemfigusul paraneoplazic se asociază cu: limfoame maligne, timoame, sarcoame, leucemie limfatică cronică (LLC) şi, rar, tumori benigne.

Principalele sindroame dermatologice frecvent paraneoplazice sunt prezentate în tabelul 9.3.

Scanned with OKEN Scanner

Boala	Neoplasme asociate	Comentarii
Acanthosis nigricans	Cancere gastrice (60%) Carcinoame gastro-intestinale	hiperkeratoză şi pete hiperpigmentare în axile, pliuri
Sindromul Bazex	Carcinoame scuamoase ale sferei O.R.L.	leziuni papulo-pruriginoase predominant pe palme şi plante
Dermatomiozita	Carcinoame gastro-intestinale şi alte carcinoame	papule Gottron, rash-uri heliotrope şi miopatie proximală
Erythema gyratum repens	Carcinoame mamare Carcinoame bronho-pulmonare	pete eritematoase sub forma unor „semințe de lemn"
Amiloidoza cutanată	Mielom multiplu	purpura periorbitală, noduli albicioşi subcutanaţi
Hipertrichosis lanuginosa dobândită	Carcinoame pulmonare şi de colon	peri lungi, albi, crescuţi în urechi şi pe faţă
Melanoza generalizată	Limfoame, hepatoame Metastaze hepatice de melanom	pete pigmentare cenuşii
Semnul Leser-Trélat	Limfoame, cancere gastro-intestinal	debutul rapid al unui număr mare de veruci seboreice
Sindrom Torre	Cancere viscerale	excepţional; tumori multiple sebacee benigne sau maligne
Sindromul Sweet	Hemopatii maligne (85%) Mielom multiplu IgA secretant	papule roşii, dureroase pe faţă, membre gât, asociate cu febră
Sindromul Trousseau	Cancer pancreatic şi pulmonar	tromboflebită migratorie şi vasculită
Sindromul Weber-Christian	Adenocarcinom pancreatic	noduli subcutanaţi pe faţa de extensie a membrelor, evoluând spre ramolisment sau fistulizare
Sindromul unghiilor galbene	Cancere bronho-pulmonare	coloraţie galbenă a unghiilor, limfedem al membrelor inferioare şi leziuni pulmonare
Pemfigus paraneoplazic	Limfoame	vezicule dureroase ale mucoaselor
Vasculite (leucocitoclastice)	Leucemia „hairy cell", Carcinoame	papule/noduli eritematoşi în ţesutul adipos

Tabel 9.3. *Sindroame dermatologice frecvent paraneoplazice*

Sindroamele paraneoplazice cardiovasculare

Sunt reprezentate în special de tromboflebitele paraneoplazice şi sindroamele carcinoide în general foarte rare, dar întotdeauna paraneoplazice.

Ansamblul acestor simptome sunt prezentate în tabelul următor:

Scanned with OKEN Scanner

Sindrom	Neoplasme mai frecvente	Comentarii
Tromboflebite	Cancer bronhopulmonar (26%) Cancer pancreatic (17%)	multiple şi recidivante
Sindr. carcinoid	Tumora carcinoidă digestivă (95%) (intestin subţire)	atingere cardiacă
Sindrom Raynaud Endocardita marastică sau endocardita trombozantă nebacteriană	Adenocarcinom bronhopulmonar Cancer gastric Cancer pancreatic	atingere cardiacă preferenţial a inimii stângi
Hipotensiune ortostatică	Carcinoame intatoracice	rare
Hipertensiune	Cancer pulmonar Cancer renal Tumora Wilms	HTA + hipokaliemie producţie de renină regresie după cura neoplaziei

Tabel nr.9.4. *Sindroame paraneoplazice cardiovasculare*

A. Sindromul carcinoid

Sindromul carcinoid asociat neoplaziilor, descris iniţial de Bjorck şi Thorson în 1952, este datorat hipersecreţiei de serotonină şi/sau a metaboliţilor săi.

Survine în 95% din cazuri în cursul unei tumori carcinoide digestive (în special de intestin subţire), mai ales în stadiul metastazelor hepatice.

Rareori apare în cursul altor tumori carcinoide (pulmon, stomac) şi în cursul carcinoidului tiroidian medular, al anumitor teratoame ovariene şi a cancerului pulmonar cu celule mici.

Se pare că numai carcinoidele bronşice şi ovariene determină un sindrom carcinoid în absenţa metastazelor.

Tabloul clinic asociază fenomene diverse precum: *rash-ul* cutanat (bufeuri vasomotorii, paroxistice ale feţei şi gâtului) şi diareea sunt cele mai frecvente.

Diareea este cronică şi de tip motor, imperioasă şi independentă de bufeuri.

Atingerea cardiacă este tardivă: insuficienţă cardiacă valvulară (tricuspidiană, inima stângă).

Alte simptome mai rare sunt: eritemul cronic, telangiectazia feţei, bronhospasm, tulburări psihice, foarte rar manifestări articulare.

Diagnosticul este confirmat de prezenţa nivelelor serice crescute de acid hidroxi-5 indol acetic urinar, metabolitul principal al serotoninei.

Prognosticul depinde de evoluţia tumorii primare şi de atingerea cardiacă (mortalitate 50% la 3 ani). Evoluţia este lentă: supravieţuirea la 5 ani de 80% şi de 36% la 15 ani.

Scanned with OKEN Scanner

B. Tromboflebitele paraneoplazice (TP)

Reprezintă una dintre manifestările foarte sugestive în anumite circumstanţe pentru un cancer. Pot fi superficiale şi profunde, survenind după vârstele de 50 de ani, fără cauze favorizante cunoscute.

Pentru a evoca un mecanism paraneoplazic într-o tromboflebită trebuie eliminat un mecanism tumoral direct (compresie extrinsecă, invazie venoasă) şi alte circumstanţe precum radioterapia. TP preced descoperirea unui cancer în 50% din cazuri. Originea cea mai frecventă este neoplasmul bronhopulmonar (26%) sau pancreatic (17%).

Cauzele mai puţin frecvente sunt: cancerele de colon, prostată, uter, hemopatii maligne. Patogenia rămâne incertă.

Diagnosticul diferenţial trebuie să elimine un sindrom de coagulare intravasculară diseminată, frecvent în patologia neoplazică.

Tratamentul face apel la anticoagulante, dar eficacitatea acestora este inconstantă.

Tratamentul neoplaziei determină prevenirea eventualelor recidive.

Sindroamele paraneoplazice osteo-articulare

Interesul pentru sindroamele paraneoplazice osteo-articulare (reumatologice) constă în faptul că, survenind precoce, pot releva tumora.

Cele mai importante SP reumatologice sunt **osteoartropatia hipertrofică pneumică Pierre-Marie Bamberger** şi hipercalcemia paraneoplazică.

Alte sindroame mai rare sunt mult mai puţin frecvente. Acestea sunt prezentate în tabelul următor.

Sindrom	Neoplasme mai frecvente	Comentarii
Osteoartropatia hipertrofică pneumică (Pierre-Marie Bamberger)	Cancer bronhopulmonar	Periostoza radiologică este indispensabilă diagnosticului
Hipercalcemia umorală	Cancer bronho-pulmonar Cancere ale sferei ORL	Diagnostic diferenţial: -metastaze osoase -adenom paratiroidian
Algodistrofia	Cancer bronhopulmonar Cancere ORL	Rezistenţă la tratamentele uzuale
Fasciita palmară	Ovare Pancreas Colon	Inflamaţia mâinilor, retracţia flexorilor palmari
Sindromul Weber-Christian Artropatia amiloidă	Pancreas Mielom	Artrită, noduli subcutanaţi, febră, osteomalacie vitamino-rezistentă
Osteomalacia hipofosforemică	Prostata Tumori mezenchimatoase maligne	Hipofosforemie

Tabel 9.5. ***Sindroamele paraneoplazice osteo-articulare***

Scanned with OKEN Scanner

Osteoartropatia hipertrofică pneumică Pierre-Marie Bamberger

Osteoartropatia hipertrofică pneumică (OHP) este frecventă şi caracteristică, afectând sexul masculin (85%), după vârstele de 40 de ani (75%). Caracterul paraneoplazic este unanim recunoscut. Se asociază în 80% din cazuri cu un cancer bronho-pulmonar primitiv, cel mai frecvent epidermoid.

În forma sa clinic completă, OHP asociază: sindromul articular, un sindrom morfologic disacromelic, tulburări vasomotorii şi periostoză radiologică.

Manifestările articulare sunt polimorfe: artralgii simple (cu aspect inflamator), artrite subacute şi cronice (simulează o poliartrită reumatoidă).

Hipocratismul digital uneori absent la debut, este constant după o perioadă de evoluţie. Mâinile şi picioarele sunt hipertrofiate, pseudoacromegaloide.

Tulburările vasomotorii şi o hiperplazie cutanată sunt frecvente.

Periostoza se poate evidenţia radiologic şi prezenţa sa este socotită ca indispensabilă pentru diagnostic, pentru cei mai mulţi autori (aspect radiografic de manşon fin osos la nivelul corticalei de care rămâne separată printr-un lizereu clar).

Aceste modificări radiologice nu sunt întotdeauna evidente.

După eradicarea neoplaziei, simptomele articulare dispar rapid, în timp ce hipocratismul digital persistă mai mult timp.

Diagnosticul diferenţial se face cu: hipocratismul digital simplu (fără artralgii şi periostoză) secundar unor afecţiuni benigne bronhopulmonare cronice, cardiopatii cianogene, reumatism inflamator cronic.

Sindroamele paraneoplazice hematologice

SP hematologice survin în cursul patologiei neoplazice şi sunt mai curând datorate efectului direct al tumorii şi al metastazelor, infecţiei, sau toxicităţii medicamentoase, decât unui adevărat sindrom paraneoplazic.

O condiţie importantă pentru diagnosticul unui SP hematologic este excluderea unei alte cauze decât aceea cu caracter cert paraneoplazic. Evoluţia SP hematologice este paralelă cu aceea a neoplaziei.

Cele mai caracteristice SP hematologice sunt: anemia hemolitică autoimună (AHAI), hipereozinofilia, coagularea intravasculară diseminată (CID), poliglobulia paraneoplazică şi trombocitozele.

Ansamblul acestor sindroame este prezentat în tabelul 9.6.

SP hematologice se întâlnesc cel mai frecvent în cursul limfoproliferărilor maligne ale limfocitelor B şi mult mai rar în unele tumori solide (2%).

Mecanismul fiziopatologic AHAI rămâne necunoscut; se pare că imunoglobulinele monoclonale produse de limfocitele B pe suprafaţa lor nu sunt responsabile de hemoliză.

Hemoliza, în principal cu sediu splenic, determină o anemie periferică cronică cu reticuloză şi splenomegalie. Testele Coombs direct sunt pozitive.

Spre deosebire de AHAI idiopatică acestea nu răspund decât rar la corticosteroizi.

Tratamentul principal al AHAI este reprezentat de cura neoplaziei. În caz de recidivă tumorală AHAI poate reapare.

Scanned with OKEN Scanner

Sindroame	Neoplazii mai frecvente
A. *Anomalii de linie roşie*	
Anemii	
Anemii hemolitice autoimună (AHAI)	Limfoproliferări B
Eritroblastopenie	Timom 50%
Anemie hemolitică microangiopatică	Adenocarcinoame (gastric 55%)
Poliglobulie	Hemangioblastom cerebelos
	Hemangiocarcinom
	Carcinom primitiv renal
B. *Anomalii de line albă*	
Hiperleucocitoza	Cancere de stomac, plămân
	Pancreas, sân, melanom
	Limfom Hodgkin şi non Hodgkin
Neutropenie	Plămân
Hipereozinofilie	Adenocarcinoame
	Hemopatii
C. *Anomalii de hemostază*	
Trombocitemie	Carcinoame
	Leucemii
	Limfoame
Trombocitopenie	Limfoame maligne nonhodgkiniene
	Plămân, sân, rect, testicul
Anomalii de coagulare	Bronhopulmonar 26%
	Pancreas 17%
Coagulare intravasculară	Leucemia acută (promielocitară)
diseminată (CIVD)	Prostată, pancreas, pulmon
Anticoagulante circulante	Hemopatii, uneori tumori solide

Tabel nr. 9.6. *Sindroamele paraneoplazice hematologice*

A. Eozinofilia

Hipereozinofilia paraneoplazică se poate observa în cursul adenocarcinoamelor (mai ales pulmonare, intestinale, pancreas, corp uterin) obişnuit în stadiul metastatic şi în cursul anumitor leucemii şi limfoame nonhodgkiniene (Hodgkin şi limfoame T).

Frecvenţa sa exactă nu este cunoscută. Eozinofilia nu relevă practic neoplazia, aceasta survenind când volumul tumoral este crescut. În general reprezintă un factor de prognostic nefavorabil.

Tratamentul neoplaziei de bază poate determina o normalizare a valorilor polimorfonuclearelor eozinofile. Eozinofilia poate apare sau se poate accentua după o cură de radioterapie datorită fenomenului de liză tumorală.

Aceste tulburări hematologice sunt asociate secreţiei unui peptid la nivelul tumorii ce reacţionează ca o *eozinopoietină*.

B. Coagularea intra-vasculară diseminată (CIVD)

Coagularea intravasculară diseminată (CIVD) poate apare în cursul tuturor afecţiunilor maligne, dar este mai frecvent întâlnită în: leucemia acută (în special

Scanned with OKEN Scanner

leucemia promielocitară - LAM 3), cancerul de prostată, cancerul de pancreas sau bronho-pulmonar. CIVD este particular asociată intervenţiilor chirurgicale pe prostată.

Tabloul clinio-biologic este variabil; CIVD poate surveni sub forma manifestărilor hemoragice acute (în cursul leucemiei acute, chirurgiei prostatei) dar şi ca forme cronice, fie simptomatice (asociate cu trombocitopenie) sau relevate de testele biologice (activarea coagulării).

Alte cauze neoplazice de CIVD sunt mai rare şi trebuie căutaţi şi alţi factori asociaţi (infecţii, accidente transfuzionale).

Terapia se bazează pe tratamentele de substituţie (plasmă proaspătă, concentrate leucoplachetare) şi heparinoterapia (1000 UI/h cu controlul testelor de coagulare la fiecare 8 ore).

C. Poliglobulia

Este caracterizată de o creştere a masei eritrocitare secundar unei creşteri a nivelului eritropoietinei serice.

În cadrul patologiei neoplazice, mai mulţi factori concură la hipersecreţia de eritropoietină, printre care: hipoxia locală, secreţia de către tumoră a unui factor stimulant, modificarea tumorală a metabolismului eritropoietinei şi producţia de către tumoră a ertropoietinei. Unele observaţii identifică prezenţa unor nivele crescute de eritropoietină fără poliglobulie.

Tabloul clinico-biologic este constituit de o poliglobulie tipică: creşterea masei eritrocitare, fără splenomegalie, fără trombocitoză sau reacţie leucocitară (spre deosebire de policitemia vera).

Neoplasmele cele mai frecvent implicate sunt: hemangioblastomul cerebelos, hepatocarcinomul, carcinoamele renale primitive, rareori şi cancerele bronho-pulmonare.

Tratamentul se bazează pe rezecţia tumorală ceea ce duce la regresia policitemiei în peste 95% din cazuri. Evoluţia poliglobuliei este paralelă cu aceea a neoplaziei, recidiva tumorală duce la reapariţia SP.

D. Trombocitozele

Trombocitoza poate surveni în cursul evoluţiei limfoamelor maligne (mai ales Hodgkin), a cancerelor pulmonare, gastrice, colon, ovar, sân, retinoblastoame.

Apariţia trombocitozelor maligne se datorează unui factor de creştere megacariocitar secretat de tumoră, asociat sau nu proliferării altor elemente din măduva osoasă.

Trombocitozele din tumorile maligne sunt moderate (trombocite ~ 300.000/mm^3).

Uneori, acestea pot preceda apariţia cancerului (exemplu în cancerul esofagian).

Orice trombocitoză inexplicabilă trebuie să conducă la căutarea unui cancer !

Sindroamele paraneoplazice digestive

Sunt cele mai frecvente SP întâlnite în practica curentă şi sunt reprezentate de anorexie,tulburări de gust, caşexie paraneoplazică, etc.

A. *Sindroamele de malabsorbţie* sunt frecvente în cursul patologiei tumorale dar rareori sunt paraneoplazice. Sindromul Zollinger Ellison şi sindromul carcinoid sunt mai rare dar, întotdeauna de origine paraneoplazică.

Sindroamele de malabsorbţie, ce survin în cursul patologiei canceroase pot avea cauze: iatrogene (chirurgie digestivă, radio- şi chimioterapie), tumorale directe, prin

insuficiență biliară (cancere hepatice, cancere și compresiuni tumorale ale căilor biliare), hiposecreții gastrice, cancere de stomac, cancere de pancreas exocrin), prin infiltrație intestinală (limfoame) sau obstacol limfatic (cancer de pancreas, adenopatii tumorale abdominale, carcinoză peritoneală).

Sindrom	Neoplasme mai frecvente	Comentarii
Sindrom Zollinger- Elison	Gastrinom pancreatic	Cel mai adesea este malign Ulcere multiple, sediu atipic, evoluție severă și recidivantă
Sindromul carcinoid	Tumoră carcinoidă digestivă > 95% (intestin subțire)	Metastaze hepatice, diaree cronică motorie, Prognostic determinat de atingerea cardiacă; Diagnostic biologic: acid OH-indolacetic crescut în urină

Tabel 9.7. *Sindroamele digestive frecvent paraneoplazice*

Etiologiile paraneoplazice cele mai bine individualizate sunt reprezentate de sindromul Zollinger Ellison (diminuarea pH-ul intestinal), amiloidoza pancreatică și sindromul carcinoid.

Adevăratele SP de malabsorbție pot surveni în: cancerele renale pielo-caliceale, cancerele pulmonare, prostatice, pancreatice și limfoame.

Anomalia histologică cea mai frecventă este o atrofie vilozitară parțială, uneori asociată cu leziuni ale submucoasei. Atrofia vilozitară totală este mai puțin frecventă. Gravitatea malabsorbției nu este corelată cu severitatea atingerii histologice. Tratamentul cuprinde, pe lângă cura neoplaziei și administrarea de vitamine, oligoelemente și substanțe nutritive.

Mecanismele fiziopatologice nu sunt cunoscute.

B. Anorexia și tulburările de gust

Anorexia, anomaliile de gust, scăderea ponderală, caşexia sunt frecvent prezente la pacienții cu cancer.

Caracterul paraneoplazic este evident deoarece acestea apar înaintea descoperirii neoplaziei și dispar odată cu exereza tumorii. Aceste simptome pot rezulta și ca urmare a acțiunii tumorale directe. Anumite date experimentale sugerează faptul că malnutriția singură nu poate explica caşexia la canceroși.

Consecința fiziologică a malnutriției constă într-o reducere a metabolismului bazal și a consumului caloric. Tulburările de gust sunt în general reprezentate de o aversiune față de carne, alimente proteice.

Reglarea senzației de foamei și a saţietăţii implică mecanisme complexe ce sunt perturbate la pacienții cu cancer.

Sunt implicate substanțe active biologic eliberate de tumoră și intestin implicate în mecanismele de reglare ale foamei, saţietăţii, gustului și metabolismelor.

Tratamentul cel mai eficace rămâne cel etiologic reprezentat de cura neoplaziei primare.

Scanned with OKEN Scanner

C. Sindromul Zollinger –Ellison

Poate fi evocat în prezenţa unui ulcer duodenal (datorat secreţiei autonome de gastrină) dar şi în prezenţa unor cancere pancreatice, intestinale şi a metastazelor hepatice.

Tratamentul presupune exereza chirurgicală a gastrinomului (când este posibil), tratament cu antisecretorii şi chimioterapie în caz de metastaze hepatice.

Manifestările renale paraneoplazice

Atingerile renale sunt frecvente la pacienţii cu cancer.

Mai frecvent se întâlnesc afecţiuni neparaneoplazice precum: acţiunea directă tumorală (obstrucţie de căi urinare, invazie renală), dezechilibre electrolitice (calciu, acid uric, potasiu) şi volemice legate de tumoră sau de tratamentele oncologice. SP sunt reprezentate în special de leziuni glomerulare. Aceste SP se manifestă cel mai frecvent printr-un sindrom nefrotic. Diagnosticul este relevat de prezenţa unei proteinurii mai mari de 3g pe 24 ore. SP precede, de obicei descoperirea neoplaziei ce trebuie obligatoriu suspicionată şi căutată în prezenţa unui sindrom nefrotic ce survine la vârstele de 50-60 de ani, vârste mai avansate decât cele de apariţie a sindroamelor nefrotice idiopatice.

Cancerele frecvent asociate cu leziuni glomerulare sunt: cancerele pulmonare (mai ales microcelulare), cancerele uroteliale, mamare, ovariene şi uterine.

Leziuni glomerulare survin şi în limfoamele non-Hodgkin dar şi în boala Hodgkin. Leziunile gromeluare din tumorile solide (80%–90%) se prezintă sub formă de: glomerulonefrită extramembranoasă caracterizată prin îngroşarea membranei bazale şi prezenţa depozitelor granuloase extramembranoase de IgG şi complement (C3'), evidenţiate în imunofluorescenţa directă.

În alte cazuri, leziunile glomerulare pot fi: scleroza focală sau glomerulonefrita mebranoproliferativă.

Anumite aspecte histologice sunt mai rar întâlnite precum nefroza lipidică şi glomerulonefrita proliferativă.

Diagnosticul SP nefrologice este unul de excludere; nu poate fi afirmat decât după eliminarea altor cauze precum: sindromul nefrotic, metastazele, tulburările venoase renale. Evoluţia sa este paralelă cu cea a neoplaziei, diminuând după terapia acesteia şi reapărând după recidiva tumorală. Alte manifestări paraneoplazice sunt amiloidoza renală (mielom multiplu), nefropatiile cu pierdere de potasiu şi calciu (leucemiile monocitare şi mielomonocitare), obstrucţiile intrarenale prin mucoproteine (în cancerele pancreatice), diabet insipid nefrogenic (leiomiosarcom).

Manifestări generale paraneoplazice

SP sistemice, asociate cancerului sunt reprezentate de: febră, amiloidoză, scădere ponderală, prurit, transpiraţii.

A. Sindromul anemie-caşexie

Prezenţa sindromului anorexie-caşexie, descris la SP digestive, este inegală; sindromul sistemic de anorexie-caşexie nu trebuie confundat cu cel determinat de acţiunea directă a tumorii sau de toxicitatea tratamentelor. Acest sindrom pare datorat secreţiei de interleukină-1 (IL-1) şi a factorului de necroză tumorală - TNFα (caşexina).

Scanned with OKEN Scanner

B. Febra

Febra – este un simptom frecvent la pacienţii cu cancer. Cauza este adesea infecţioasă sau medicamentoasă.

Febra paraneoplazică este definită ca prezenţa creşterii temperaturii corporale fără o cauză aparentă în cursul unei neoplazii evolutive; este rebelă la tratamentele antitermice şi antiinfecţioase şi dispare rapid după cura neoplaziei, reapărând în cazul recidivelor.

În cazul tumorilor maligne avansate, persistenţa unei febre în absenţa unei alte cauze este considerată ca fiind paraneoplazică.

Fiziopatologia presupune posibilitatea intervenţiei unor substanţe pirogene eliberate de celulele tumorale, leucocite şi alte celule (în special celulele Kupffer în hepatoame sau metastaze hepatice). Cancerele cele mai frecvent responsabile pentru inducerea febrei sunt: boala Hodgkin (existenţa febrei constituie un semn de evolutivitate), leucemiile acute, sarcoamele osoase, tumorile renale, mixoamele atriale. În unele cazuri şi cancerele viscerale (gastrice şi hepatice primitive sau secundare) pot determina febră dar mult mai rar. Tratamentul este etiologic.

Remisiunile cele mai spectaculoase ale febrei paraneoplazice sunt observate după tratamentul bolii Hodgkin şi al tumorilor renale.

Sindrom	Neoplazie
Febră	Limfoame: Hodgkin, non-hodgkin
	Leucemie acută
	Sarcoame osteogenice
	Carcinom renal
	Mixom auricular
Amiloidoză	Mielom multiplu
	Boala Waldestrom
	Boala Hodgkin
	Limfoame non-hodgkin
	Carcinom renal
	Col uterin
	Carcinoame de căi biliare
Sindromul Poems	Plasmocitom solitar (50%)
	Mielom multiplu
Prurit	Boala Hodgkin
	Limfom non-hodgkin
	Leucemii
	Tumori cerebrale, abdominale

Tabel 9.8. *Manifestări paraneoplazice generale*

C. Amiloidoza

Aşa cum s-a arătat anterior amiloidoza este legată de acumularea în ţesuturi a amiloidului (proteine de compoziţie variabilă în funcţie de etiologie).

Amiloidoza recunoaşte numeroase cauze non-neoplazice: TBC, sifilis, infecţii cronice, colagenoze.

În 15% din cazuri poate surveni în cursul unor tumori maligne: macroglobulinemie Waldenstrom, boala Hodgkin, limfoame non hodgkiniene, carcinoame renale, de vezică şi col uterin.

Tabloul clinic este reprezentat de atingerea poliviscerală: purpură cutanată, noduli subcutanaţi, macroglosie, alopecie, neuropatie periferică şi tulburări neuro-vegetative.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul este bazat pe punerea în evidenţă a depozitelor de amiloid (coloraţie în roşu de Congo) pe biopsiile de mucoasă rectală şi mucoasă gingivală.

Apariţia unei amiloidoze în cursul unei neoplazii influenţează prognosticul. Tratamentul ameliorează inconstant tabloul clinic încetinind probabil evoluţia leziunilor.

D. Sindromul Poems (sindromul Crow- Fukase)

Sindromul Poems defineşte asocierea dintre polineuropatie, organomegalie, gamapatie monoclonală şi modificări cutanate. Este frecvent asociat unei proliferări plasmocitare monoclonale, vârsta medie de apariţie fiind 47 de ani. Tabloul clinic este dominat de neuropatie: o poliradiculonevrită cronică predominantă la nivelul membrelor inferioare cu progresie simetrică şi ascendentă. Organomegalia afectează: ficatul, splina şi ganglionii limfatici.

Modificările cutanate sunt reprezentate de o hiperpigmentare difuză a tegumentelor, infiltrarea lor, hipocratism digital şi angioame cutanate.

Alte manifestări posibile sunt: febra, transpiraţiile, sindromul Raynaud şi ischemia arterială.

Imunoglobulina monoclonală este întotdeauna prezentă. Tabloul hematologic asociază frecvent: trombocitoză, uneori poliglobulie, hiperleucocitoză şi anemie hemolitică autoimună. Acest sindrom este asociat unei proliferări plasmocitare monoclonale (plasmocitom solitar) sau mielom multiplu. Leziunile osoase frecvente sunt osteocondensante. Tratamentul este în principal etiologic (radioterapia în plasmocitomul solitar, chimioterapia în cursul proliferărilor multiple), asociind corticoizi în caz de neuropatie.

Concluzii practice

Sindroamele paraneoplazice sunt numeroase şi variate, cele mai sus prezentate nefiind exhaustive. Cel mai adesea, apariţia unui SP este independentă de stadiul evolutiv al bolii. Din punct de vedere practic, este de multe ori dificil a se afirma caracterul paraneoplazic al unui sindrom. Unele dintre aceste sindroame sunt întotdeauna sau foarte frecvent paraneoplazice (tabel 9.9).

Sindrom	Neoplazie mai frecventă
Acrokeratoza Bazex	Carcinoame epidermoide pulmonare (90%)
Eritema gyratum repens (Gammel)	Foarte rară, în cancerele gastrice (41%)
Eritemul necrotic migrator	Cancere vezică urinară, limfoame
Sindromul Lambert- Eaton	Carcinom pulmonar cu celule mici
Neuropatia senzitivă subacută (Denny-Brown)	Carcinom pulmonar cu celule mici
Encefalomielita subacută	Carcinom pulmonar cu celule mici
Degenerescenţa cerebeloasă subacută	Carcinom bronşic cu celule mici
Osteoartropatia hipertrofică pneumică Pierre-Marie	Carcinom bronşic epidermoid (80%)
Sindrom carcinoid	Tumoră carcinoidă digestivă (> 95% la nivelul intestinului subţire)
Sindromul Zollinger- Ellison	Gastrinom pancreatic
Sindromul Poems (sau Crow-Fukase)	Proliferare plasmocitară malignă: plasmocitom solitar (50%), mielom multiplu

Tabel 9.9. ***Sindroame întotdeauna sau frecvent paraneoplazice***

Scanned with OKEN Scanner

O modalitate practică de stabilire a diagnosticului de SP este următoarea:

- se reiau criteriile de definiție ale SP:
- prezența unui cancer;
- simptome fără legătură cu acțiunea directă a tumorii sau a metastazelor;
- absența unei alte cauze non-neoplazice;
- paralelism evolutiv.
- se atribuie fiecăruia câte un punct, stabilindu-se, astfel un scor diagnostic.

a. dacă scorul obținut este de 4 (scor maxim), diagnosticul de SP este **cert**;

b. dacă sunt prezente 3 criterii din cele patru (scor 3), diagnosticul este **probabil** (în absența criteriului de acțiune directă a tumorii); un sindrom asociat unui cancer, fără a fi efectul direct al tumorii şi nici al altor cauze, poate fi considerat ca paraneoplazic chiar şi în absența paralelismului evolutiv sindrom-tumoră (ex. precum în cazul sindroamele neurologice sau amiloidoză;

c. dacă unul sau două criterii sunt prezente (scor 1-2) ipoteza unui SP va fi considerată ca **posibilă**;

d. dacă toate criteriile sunt absente (scor 0) etiologia paraneoplazică este **improbabilă.**

Asocierea tuturor criteriilor menționate permite afirmarea caracterului paraneoplazic al unui sindrom. Nici unul din aceste criterii, cu excepția invaziei tumorale directe (invazie, obstrucție, anomalii vasculare) nu este indispensabil pentru diagnostic.

În concluzie, sindroamele paraneoplazice sunt dificil de diagnosticat dar prezintă un interes practic major deoarece permit:

- depistarea unui cancer într-un stadiu precoce, deci curabil;
- urmărirea evoluției bolii sub tratament;
- detectarea eventualelor recidive.

În cazul tumorilor maligne incurabile, tratamentul simptomatic al sindroamelor paraneoplazice reprezintă cea mai bună alternativă.

Bibliografie selectivă

1. Bunn P, Ridgway C.E.- Paraneoplastic syndromes. în: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editori) Cancer- principles and practice of oncology.4th edition Lippincott- Raven, Philadelphia 1993: 2226-2071.
2. Gherman G. - Paraneoplaziile. Editura Dacia, Cluj-Napoca ,1986.
3. John J.W, Patchell R.A, Foon K.A.- Paraneoplastic syndromes. În: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editori) Cancer- principles and practice of oncology.5th edition Lippincott- Raven, Philadelphia 1997: 2397-2422.
4. Lotholary A, Cossee M, Gamelin E, Larra F. - Les syndromes paraneoplasiques (1-ére et 2-éme partie), Bull Cancer 1993,(80): 280-293, 177-191.
5. Richardson GE, Johansson BE- Paraneoplastic sindrom in lung cancer – Opinion in oncology 1992, 4: 323-333.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10

MARKERII TUMORALI

Conceptul de marker tumoral. Definiţie

Conceptul de marker tumoral datează din 1930 când Zondek a pus în evidenţă prezenţa gonadotrofinei corionice umane în urina unei femei cu coriocarcinom placentar.

În 1938 E. R. Gutman şi A. B. Gutman au evidenţiat prezenţa unei fosfataze acide în ţesuturile umane, confirmând supoziţiile lui W. Kutscher şi H. Wolberg ce identificaseră deja din 1935 o excreţie urinară crescută a fosfatazelor acide la pacienţii cu cancere de prostată. De mai mult timp fusese recunoscut că la pacienţii cu cancer probele de sânge prezintă un profil biochimic anormal. Concluzia a fost că acele substanţe ce pot fi detectate în umorile organismului sunt produse sau asociate cu prezenţa tumorilor maligne. Aceste substanţe au fost numite „markeri tumorali".

Un marker tumoral este deci o moleculă sau o familie de molecule care apar (sau reapar) în concentraţii crescute la un individ cu cancer.

Noţiunea de marker tumoral a fost introdusă în limbajul medical cu sensul unor substanţe sau molecule a căror apariţie şi acumulare este asociată cu prezenţa şi dezvoltarea tumorilor maligne.

Modificările celulei tumorale se pot reflecta şi prin prezenţa unor substanţe produse de tumoră. Acestea pot fi folosite pentru diagnostic, prognostic, urmărirea tratamentului.

Rolul markerilor în oncologie

1. Diagnostic şi urmărire:
   1.1. determinarea în fluidele corpului: screening; diagnosticul diferenţial; extensia bolii; diagnosticul precoce al recurenţei; urmărirea efectelor terapiei;
   1.2. imunoscintigrafie diagnostică.
2. Tratament:
   2.1. citotoxicitate directă a Ac monoclonali.
   2.2. conjugarea cu: citotoxice, radionuclizi;
   2.3. inhibiţia receptorilor pentru factori de creştere.

Clasificarea markerilor tumorali

1. Produşii celulari „specifici" (proteine tisulare):
   1.1. Proteine oncofetale:
   - alfa fetoproteine (AFP): hepatom, teratom, adenocarcinom;
   - antigenul carcinoembrionar (CEA) – tumori germinale, embrionare, adenocarcinoame mamare, digestive, plămân, ficat, vezică, genitale;
   - proteina S-100 – tumori melanice, salivare, histiocitoza X, condrom;
   - Ag factor VIII – hemangiom, sarcom Kaposi;
   - Alfa-1-antitripsină, Beta-1-antitripsină – hepatom;
   - Gonadotrofina corionică (HCG) – tumori trofoblastice, testicul.

   1.2. Hormoni cu secreţie normală non-ectopică:
   - Tiroglobulina – cancer tiroidă, mielom, sân;
   - Tirocalcitonina – neoplaziile multiple endocrine;

Scanned with OKEN Scanner

- Mioglobuline – sarcoame;
- SP_1 – placenta;
- Transferina – hepatom;
- Ag specific prostatic (PSA) – cancer de prostată;
- Beta 2 microglobuline – mielom, limfoame;
- Surfactant – cancer bronşioloalveolar.

1.3. Imunoglobulinele – limfoame, mielom.

2. Enzime specifice de ţesut:
   - Fosfataza acidă prostatică;
   - Neuronspecificenolaza (NSE) – neuroblastom, cancer pulmonar cu celule mici, melanom, hipernefrom;
   - Izoenzima Reagan (fosfataza alcalină placentară – PLAP) în cancer de sân, ovar, testicul, seminom;
   - Gamma-glutamil-transpeptidaza (γGTP) în metastaze hepatice, obstrucţii biliare.

3. Alte antigene neoplazice asociate tumorii (glicoproteine, markeri de grup sau a unor tumori individualizate):
- CA 15-3 – sân, plămân, ficat, ovar;
- CA 19-9 – adenocarcinoame digestive;
- CA 72-4 (TAG-72) – gastric, colon, plămân, sân, ovar, prostată;
- CA 125 – ovar, sân, plămân, pancreas, ciroză, pancreatită;
- NKI/C3 sau MB-5 – melanom.

4. Oncogene şi produsul final:

4.1. Factori de creştere:

- Sis cu omologul lanţului β PDGF (Platelet Derivated Growth Factor) în sarcomul simian, leucemia mieloidă cronică;
- int-2 cu EGF (Epidermal Growth factor) – în tumori mamare la şoarece.

4.2. Receptori celulari:
- erb-A cu receptor al hormonului tiroidian în eritroblastoza aviară, hepatom;
- erb-B cu receptor EGF în boli mieloproliferative;
- HER 1-2 cu receptori EGF în cancerul mamar;
- frs cu receptor CSF (Colony Stimulating Factor) în sarcoamele feline.

4.3. Proteinkinaze:
- src cu tirozinkinaza în sarcomul Rous;
- abl cu tirozinkinaza în limfom cu celule B, leucemie mieloidă cronică,
- mos cu tirozinkinaze în sarcom murin Moloney.

4.4. GTP (guanozin-5-trifosfat) legat:
- H-ras cu treoninkinaza legată GTP în sarcoame umane, carcinoame, leucemii;
- K-ras, în limfoame, leucemii, carcinoame;
- N-ras, în neuroblastom.

Caracteristicile markerului tumoral ideal

Caracteristicile principale ale unui marker ideal sunt:
- să prezintă o acurateţe de 100% în diferenţierea dintre celulele normale ale organismului şi cele canceroase;
- să posede capacitatea de a depista toate tumorile în stadiile microscopice;
- să prezinte specificitate de organ;
- să fie eliberat de către celulele maligne într-un mediu uşor accesibil precum serul sau urina (fără să necesite o prelucrare laborioasă);

- să indice capacitatea de răspuns a pacientului la tratament;
- din punct de vedere biologic, testul de depistare a markerului nu trebuie să dea nici un rezultat fals pozitiv şi nici fals negativ, cu alte cuvinte să posede o valoare predictivă pozitivă şi o valoare predictivă negativă egală cu 100%;
- să aibă valoare prognostică;
- să aibă un preţ de cost accesibil.

Aşa cum s-a arătat, validitatea markerului tumoral depinde de o serie de parametri pe care acesta trebuie să-i prezinte, precum:

1. **Sensibilitatea** – desemnează raportul dintre numărul de pacienţi cu rezultat pozitiv şi numărul de pacienţi la care a fost efectuat testul (acest număr cuprinde pe cei cu rezultate adevărat pozitive şi cele fals negative); prin pacienţi se înţelege persoane cu cancer.

$$\text{Sensibilitate} = \frac{\text{număr de rezultate adevărat pozitive}}{\text{număr de rezultate adevărat pozitive + număr de rezultate fals negative}} \times 100$$

2. **Specificitatea** - reprezintă raportul dintre numărul de subiecţi sănătoşi. cu rezultat negativ, şi numărul de subiecţi sănătoşi la care s-a efectuat testul pentru markeri (acest număr de subiecţi grupează rezultatele cu adevărat negative şi rezultatele fals pozitive).

$$\text{Specificitate} = \frac{\text{număr rezultate adevărat negative}}{\text{număr de rezultate adevărat negative + număr de rezultate fals pozitive (populaţia fără boală)}} \times 100$$

Valoarea predictivă pozitivă reprezintă probabilitatea prezenţei bolii maligne la cei cu teste pozitive.

Valoarea predictivă negativă reprezintă probabilitatea ca valori negative ale testului să corespundă absenţei tumorii.

Aceste caracteristici sunt importante pentru că permit o alegere a testelor în funcţie de patologie.

De exemplu, pentru a se confirma biologic un diagnostic clinic se procedează la alegerea unui marker cu sensibilitate ridicată. Pentru un diagnostic de excludere, se preferă un test cu specificitate crescută.

Proprietăţile principalelor clase de markeri tumorali

Proteinele oncofetale

Proteinele oncofetale sunt normal prezente în timpul unor perioade variabile ale vieţii fetale, nu dispar în întregime la adult şi reapar cu ocazia unor neoplazii.

Exemplele clasice ale unor proteine oncofetale includ antigenul carcinoembrionar (CEA) şi alfafetoproteina (AFP).

1. **Antigenul carcinoembrionic** (ACE) este o glicoproteină cu greutate moleculară de 200.000 kDa, identificată în tractul digestiv, ficatul şi pancreasul fetal în lunile 2-6 ale vieţii uterine. Molecula de ACE este heterogenă, datele recente indicând că aparţine familiei supergenelor imunoglobulinelor.

Poate fi detectată în ţesuturile adultului utilizând tehnicile imunohistochimice şi este prezentă în cantităţi normale în plasmă.

Scanned with OKEN Scanner

Valorile crescute ale ACE survin în boli nemaligne precum: ciroza, boala obstructivă cronică pulmonară şi prezintă nivele reduse la fumători.

Timpul de înjumătăţire plasmatic este 6-8 zile. Valorile normale sunt mai mici de 10-20 mcg/l.

Valorile ACE revin la normal în circa 2 luni după excizia radicală a tumorii producătoare.

2. **Alfafetoproteina** (AFP) este o α1 globulină produsă de ficatul fetal, tractul gastro-intestinal şi membrana vitelină. Proteina este normal prezentă în circulaţia fetală..Există argumente că AFP este echivalentul fetal al albuminei adulte, deoarece există o analogie considerabilă între cele două proteine. AFP dispare gradual din plasmă în primul an de viaţa neonatală, dar persistă la adult într-o concentraţie foarte mică.

Creşterile AFP în plasmă sunt observate la 80% din pacienţii cu carcinoame hepatocelulare şi la 60% din pacienţii cu tumori germinale testiculare nonseminomatoase.

Valorile normale AFP sunt mai mici de 10-20 mcg/l. Semiviaţa sa este de 4-5 zile. Ca şi în cazul CEA, nivelele de AFP pot fi crescute în plasmă în prezenţa unor boli precum ciroza hepatică, hemocromatoză.

Hormonii

Gonadotrofina corionică (HCG) este produsă în mod normal de sinciţiul trofoblastic al placentei în sarcină. Majoritatea testelor de sarcină se bazează pe depistarea sa în ser şi urină.

HCG este structural o glicoproteină compusă din 2 lanţuri α şi β. Subunitatea α prezintă o analogie structurală cu hormonul luteinizant (LH), hormonul de stimulare foliculinică şi cu cel de stimulare tiroidiană (TSH). Subunitatea β este imunologic distinctă faţă de hormonii menţionaţi, motiv pentru care în practica curentă se preferă dozarea β-HCG, care furnizează date mai exacte. Utilizarea HCG ca marker tumoral depinde de detecţia imunologică a lanţului β. Nivelele crescute HCG sunt identificate în coriocarcinom (coriocarcinomul conţine prin definiţie atât elemente de sinciţiotrofoblast cât şi de citotrofoblast – ultimul nu produce HCG) şi în tumorile germinale testiculare nonseminomatoase (60% din totalul cancerelor testiculare ce conţin elemente embrionare cu origine vitelină). Creşteri modeste de HCG sunt observate în neoplasmele de sân, vezică urinară şi colon. În aceste cazuri nu este clar dacă HCG este un adevărat hormon ectopic sau apare ca urmare a creşterii sintezei unui material biologic produs de organul eutrofic în cauză.

HCG prezintă o semiviaţă plasmatică de 36-48 de ore (maximum 70 de ore) iar valorile normale sunt mai mici de 4 mU/l.

Alţi hormoni ectopici

Alţi hormoni ectopici pot fi secretaţi ocazional de tumorile organelor neendocrine şi determină sindroame paraneoplazice, asociate cu o supraexpresie de hormon.

Faptul că, invariabil, hormonii produşi sunt polipeptide sugerează că mecanismul responsabil implică derepresia unei singure gene.

Metodele imunohistochimice pot pune azi în evidenţă o mare varietate de hormoni incluzând ACTH, calcitonina şi arginina.

La majoritatea pacienţilor efectele clinice ale acestora nu sunt exprimate deoarece sinteza acestora este dezorganizată.

Cancerul bronhopulmonar cu celule mici (small cell) este tumora cu origine neuroendocrină asociată cu producţia de hormoni ectopici.

Scanned with OKEN Scanner

- Calcitonina este un bun marker al cancerelor medulare ale tiroidei. Unele cancere bronşice şi de sân produc calcitonina.
- Thyroglobulina este markerul epitelioamelor diferenţiate ale tiroidei. Nivelul său este nedetectabil după distrucţia totală a ţesutului tiroidian şi valorile crescute au semnificaţia unei recidive.
- În tumorile endocrine digestive se observă frecvent hiperproducţia hormonală de glucagon, insulină, somatostatină şi polipeptid pancreatic.

Enzimele

Fosfataza acidă prostatică este o enzimă secretată de glanda prostatică normală. Aceasta poate fi diferenţiată de alte fosfataze prin metode chimice şi imunohistochimice. La cei cu cancer de prostată nivelele crescute de FAP indică faptul că tumora s-a extins dincolo de capsula prostatică. Sinteza şi secreţia fosfatazei acide prostatice (FAP) este dependentă de acţiunea testosteronului şi poate fi blocată prin administrarea de estrogeni sau de blocanţi ai receptorilor de androgeni.

Totuşi, corelaţia cu activitatea evolutivă a cancerului de prostată este mai curând slabă şi valorile FAP nu sunt utilizate în stadializarea tumorală, rol care a fost preluat de către PSA. Fosfataza alcalină (FA) există şi sub forma unor izoenzime produse de ficat, os şi placentă.

Creşterea nivelului FA în plasma bolnavilor cu neoplasme este în mod obişnuit datorată supraproducţiei hepatice sau osoase, indicând o afectare metastatică la aceste nivele. FA placentară este o proteină placentară normală ce poate apare ocazional în plasma pacienţilor cu cancer de ovar, seminoame testiculare şi alte tumori. Pare să fie produsă de tumori şi poate să joace un rol în diagnosticul seminoamelor mediastinale, când histologia este neclară.

Lactic dehidrogenaza (LDH) este un tetramer ce cuprinde asociaţiile a două lanţuri polipeptidice desemnate cu H (heart) şi M (muscle).

Consecutiv au fost descrise 5 posibile izoenzime şi alte forme aberante.

Creşterile valorilor LDH la pacienţii cu limfoame reflectă activitatea tumorală. Corelarea valorilor LDH cu cele ale β_2 microglobulinei (peptid asociat membranei limfocitare, component al sistemului major de histocompatibilitate: MHC) prezintă o semnificaţie prognostică importantă în limfoame.

Gamma glutamil transpeptidaza (γ GTP), ca şi izoenzima FA poate fi crescută în plasma pacienţilor cu metastaze hepatice. Când creşterile sunt asociate cu creşteri ale valorilor FA este sugerată prezenţa obstrucţiei canaliculare hepatice.

Neuronspecificenolaza (NSE) apare sub forma unui dimer, a căror subunităţi sunt desemnate ca α şi γ. Izoenzima γ este neuron specifică şi frecvent găsită cu valori crescute la pacienţii cu cancere pulmonare small cell.

Identificarea sa constituie o dovadă suplimentară pentru originea neuroendocrină a tumorilor cu a căror prezenţă este asociată.

Imunoglobulinele

Producţia crescută de Ig este observată mai ales în proliferările maligne ale limfocitelor B: disglobulinemii (mielom multiplu, boala Waldenstrom), limfoame şi leucemie limfatică cronică.

Excreţia urinară a lanţurilor uşoare este întotdeauna patognomonică pentru aceste boli, în urină pot fi decelate şi fragmente incomplete cu lanţuri grele.

Electroforeza proteinelor în sânge şi urină pune în evidenţă un vârf brusc de creştere numit proteina M. Utilizarea Ig ca markeri pentru diagnostic şi monitorizare în

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul tumorilor limfoide reprezintă un exemplu apropiat de markerul tumoral ideal: specificitate înaltă pentru mielomul multiplu şi sensibilitate crescută, deoarece peste 90% din pacienţii cu aceste boli vor prezenta valori crescute urinare ale Ig.

Antigene asociate tumorilor (antigene de diferenţiere sau de organ)

Odată cu disponibilitatea crescută a tehnicilor de producere a anticorpilor monoclonali a devenit posibilă identificarea unor antigene (Ag) asociate tumorilor numite antigene specifice tumorale (tumor specific antigens-TSA), deşi Ag cu specificitate absolută nu au fost izolate în nici un cancer.

Exemple în acest sens sunt:

1. CA-125 este un Ag izolat şi purificat dintr-o linie de cultură celulară de cancer ovarian. CA-125 este crescut în 80% din cancerele ovariene epiteliale dar şi în cancerele pancreatice pulmonare, mamare, colo-rectale. La subiecţii sănătoşi, valorile normale sunt mai mici de 35 U/ml în 99% din cazuri. În sarcina normală se pot constata concentraţii crescute de CA-125, mai ales în cursul primului trimestru. CA-125 prezintă o specificitate scăzută datorită multiplelor etiologii ce provoacă creşterea sa (43% în cirozele cu ascită).

În ciuda acestui fapt, CA-125 rămâne markerul principal al adenocarcinoamelor seroase ovariene. Este un marker al seroaselor inflamate de orice etiologie şi este crescut în orice patologie ginecologică, în pleurezii şi pericardite.

2. CA 15-3 – este un marker crescut la pacienţii cu adenocarcinoame ale sânului, ovarului, plămânului. Acesta pare să fie mult mai sensibil ca ACE în momentul diagnosticului tumorii primitive şi mai ales în cursul fazei de remisiune când creşterea sa poate anunţa apariţia metastazelor.

Nivele crescute se pot întâlni şi în cancerele ovariene, de col uterin, colon, pancreas şi prostată.

CA 15-3 apare în concentraţii anormale la 70-80% din cancerele de sân metastatice şi în 30-40% din cazuri în formele localizate. În patologia benignă, CA 15-3 poate apare crescut în tumorile benigne ale sânului, boli hepatice, bronşita cronică, tuberculoză, pancreatita acută, infecţii urinare, hipogonadism.

3. CA 19-9 – este un marker asociat cu tumorile pancreatice şi colorectale.

Valorile normale sunt sub 37 U/ml. Valori crescute apar în cancerele pancreatice (80%), gastrice (50%), colorectale (>60%) şi alte patologii maligne precum: cancere de ovar, hepatocarcinoame, cancere pulmonare şi sân.

4. Antigenul specific prostatic

Antigenul prostatic specific (PSA) este o glicoproteină de 30-40kDa, izolată iniţial din extracte prostatice şi lichidul seminal. Poate că nici un marker tumoral nu a avut un impact mai profund asupra diagnosticului şi tratamentului unei malignităţi precum PSA în cancerul prostatic ! Pentru că în cancerul de prostată, PSA reflectă fidel evoluţia tumorală, acest marker şi-a asumat un rol în urmărirea clinică la pacienţii cu adenocarcinoame de prostată, mai ales la cei supuşi prostatectomiei. PSA este un marker mult mai sensibil şi mai indicat în urmărirea cancerului de prostată faţă de FAP.

În ciuda numeroaselor controverse, depistarea cancerului de prostată cu ajutorul PSA a devenit răspândită în multe ţări.

5. Markeri diverşi

Poliaminele, nucleozidele şi antigenul polipeptidic tisular (TPA) sunt markeri potenţiali ce reflectă proliferarea celulară şi creşterea nespecifică la cei cu cancer. Poliaminele precum: spermina, spermidina şi putresceina sunt produsele de decarboxilare ale ornitinei şi sunt crescute când există o activitatea proliferativă celulară. Procesele inflamatorii nemaligne determină creşterea nivelelor plasmatice ale substanţelor şi pot

Scanned with OKEN Scanner

determina informaţii eronate. Proteinele de fază acută sunt în studiu continuu ca markeri potenţiali pentru malignitate. Acestea par să fie un indicator al relaţiei între gazdă şi tumoră.

Globulinele α1 şi α2, α1-antitripsinele, haptoglobulinele, transferinele, ceruloplasminele, proteina C reactivă, feritina, sunt adesea legate de evolutivitatea şi extensia bolii. Cele mai proeminente sunt α1 glicoproteina şi proteina C reactivă. Aceste proteine nu sunt specifice pentru malignitate, dar prezintă valori crescute în numeroase condiţii inflamatorii. Creşterea proteinelor de fază acută este însoţită de descreşterea altor proteine plasmatice, în special albumina.

Funcţia proteinelor de fază acută în cancer sau alte boli este necunoscută.

Creşterea nivelelor urinare ale unor substanţe ca OH-prolina, constituent normal al colagenului, ridică suspiciunea prezenţei metastazelor osoase. Este de asemenea de subliniat importanţa vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) în aprecierea evolutivităţii bolii neoplazice.

Interesul şi limitele utilizării, rolul markerilor tumorali în oncologie

Rolul diagnostic

Utilitatea markerilor tumorali în diagnosticul precoce al tumorilor maligne este strâns corelată cu sensibilitatea şi cu specificitatea acestora.

Posibilităţile actuale clinice şi paraclinice nu depistează tumorile decât începând de la dimensiuni de 1cm ($1cm^3 = 10^9$ celule). Există speranţa identificării acestora cu ajutorul unui marker tumoral care să servească ca test de screening.

Din păcate, astăzi, în afara unor cazuri particulare, nici un marker tumoral nu permite efectuarea depistării sistematice a unei patologii neoplazice, pe de o parte datorită caracteristicilor de sensibilitate şi specificitate, pe de alta datorită preţului de cost.

Între markerii tumorali care tind să-şi dovedească utilitatea în etapa de diagnostic primar se înscriu:

- PSA prezintă o sensibilitate crescută, fapt ce l-a impus în cadrul diagnosticului primar al carcinoamelor prostatice în stadiile localizate (după prostatectomia radicală) şi în fazele de boală metastatică (mai ales în metastazele osoase de etiologie neprecizată).

Valorile crescute ale PSA preced cu 6 luni pozitivarea altor teste.

- βHCG reprezintă markerul de diagnostic al bolii trofoblastice chiar înaintea confirmării histopatologice (caz unic în oncologie !).

În interval de 2 luni după evacuarea unei mole, 90% din valoarea HCG iniţială trebuie să descrească până la valori normale.

- AFP este un marker important în diagnosticul hepatocarcinoamelor primare şi al tumorilor germinale (TG) cu originea în sacul vitelin (TG testiculare non-seminomatoase).

În cancerul testicular, prezenţă AFP confirmă originea vitelină a unui contingent de celule tumorale neidentificate histopatologic.

- proteinele monoclonale M sunt Ig sau fracţiuni ale acestora, produse de plasmocite proliferate clonal. Sunt reprezentate de proteinele Bence Johnes, macroglobulinele Waldenstrom şi subunităţi ale acestora. Deşi prezintă o sensibilitate foarte crescută la 98% din cei cu mielom multiplu, prezintă totuşi o specificitate redusă; circa 40% din rezultatele pozitive sunt generate şi de alte proliferări maligne (leucemie limfatică cronică, boala lanţurilor grele, etc). sau de tumori solide precum carcinomul prostatic mamar, recto-sigmoidian.
- calcitonina este un marker util în diagnosticul tumorilor maligne tiroidiene cu originea în celulele parafoliculare C, specificitatea sa fiind de circa 95%.

Scanned with OKEN Scanner

• Ag oncofetal pancreatic (POA) poate prezenta o mare specificitate de organ, dar are dezavantajul unei mici sensibilități, determinând 50% rezultate fals negative.

În concluzie, în afara unor situații particulare, markerii actuali nu permit depistarea sistematică a tumorilor. Majoritatea markerilor prezintă valori crescute și în alte boli necanceroase.

O alternativă la această incertitudine este utilizarea mai multor markeri tumorali concomitent, dar cu prețul creșterii costurilor investigațiilor.

Rolul markerilor tumorali în aprecierea stadiului evolutiv

Acest rol al markerilor tumorali se poate exercita pe o perioadă mai lungă a evoluției tumorale și se bazează pe existența unei relații liniare între variația volumului tumoral și cea a valorilor markerilor.

Aceasta înseamnă că o creștere tumorală va fi asociată cu creșterea progresivă a valorilor markerilor tumorali iar ablația tumorii cu scăderea acestora. Exereza incompletă a tumorii va duce la persistența unor nivele ridicate ale markerilor depistați preoperator.

Creșterea valorilor markerilor tumorali după o inițială scădere a nivelelor serice denotă fie recidiva locală, fie metastazarea la distanță.

Tipul de markeri care se apropie de acest scop sunt:

• β-HCG ca marker al bolii trofoblastice și al tumorilor maligne germinale nonseminomatoase cu origine trofoblastică;

• Ig clonale (componenta proteică M) pentru mielomul multiplu.

Identificarea unor markeri tisulari sau enzimatici implicați în procesul metastazării pune în evidență elementul de agresivitate tumorală precum: colagenazele de tip IV, urokinazele, catepsinele B, D, L (mai ales în cancerul mamar) și sunt corelate cu etapa de invazie a carcinoamelor.

Rol în aprecierea prognosticului bolii maligne

Rolul markerilor tumorali în evaluarea prognosticului tumorilor maligne a cunoscut în ultimii ani o dezvoltare deosebită odată cu progresele efectuate de oncologia modernă, prin identificarea grupelor de risc în cadrul mai multor neoplazii, în funcție de care se poate stabili conduita terapeutică.

Un model de utilizare a markerilor tumorali în aprecierea prognosticului îl reprezintă cancerul testicular.

În tumorile testiculare nonseminomatoase, dozarea valorilor a 3 markeri: AFP, HCG și LDH, înaintea administrării chimioterapiei contribuie la definirea a trei grupe prognostice: cu risc scăzut (prognostic bun), risc intermediar și risc crescut (cu valori ale AFP > 10.000 ng/ml, LDH > 10×N și HCG> 50.000 UI/l) (tabel 10.1).

Un alt exemplu de participare a markerilor tumorali la definirea unor grupe prognostice este cel al limfoamelor maligne nonhodgkiniene unde valorile LDH, alături de vârsta pacientului (peste 60 de ani), stadiul bolii (I, II vs. III, IV) și formele histopatologice definesc de asemenea 3 grupe de risc: *scăzut, intermediar și crescut.*

Dozarea β_2 microglobulinei în limfoamele non-hodgkin joacă un rol important prognostic: pacienții cu valori inițial scăzute (la momentul diagnosticului) prezintă supraviețuiri semnificativ mai lungi la 5 ani.

Valorile β-HCG în boala trofoblastică cu cele 3 variante stadiale: mola benignă, mola invazivă și coriocarcinom joacă un rol prognostic semnificativ: pacientele cu valori inițiale > 100.000 U/l ale HCG sunt candidate de la început pentru polichimioterapie, deoarece au un prognostic nefavorabil.

Scanned with OKEN Scanner

Nivelele crescute ale sialil-transferazei şi ale fucozei reprezintă indicatori de prognostic rezervat în coriocarcinomul mamar prin riscul crescut al recidivei sau al metastazării la persoanele cu valori crescute ale acestor markeri.

De asemenea, ca markeri cu rol prognostic pot fi menţionate şi *galactozil transferaza* pentru carcinoamele ovariene, *proteina M* pentru proliferările maligne ale plasmocitelor, *γ-GTP* pentru metastazele hepatice precum şi *fosfataza acidă pentru* metastazele osoase.

Rolul în monitorizarea pacienţilor (depistarea recidivei)

Rolul markerilor tumorali în monitorizarea răspunsului la tratament apare în momentul în care valorile acestora sunt modificate faţă de normal, în prezenţa unei tumori maligne. În acest context, persistenţa unor valori crescute după aplicarea tratamentului semnifică lipsa de răspuns la terapia aplicată sau persistenţa tumorii după o intervenţie chirurgicală.

Revenirea valorilor markerilor la normal semnifică un răspuns terapeutic favorabil şi permite monitorizarea tratamentului aplicat, orice creştere ulterioară fiind asociată cu probabilitate crescută de recidivă tumorală sau metastazare.

Când se preconizează utilizarea markerilor tumorali în vederea aprecierii răspunsului la tratament trebuie luate în considerare şi alte cauze de creştere a valorilor precum: fumatul, vârsta crescută, catabolismul crescut, liza tumorală, excreţia perturbată etc.

Monitorizarea tratamentului sau a recidivei poate fi efectuată cu ajutorul unor markeri precum:

a) *ACE* – reprezintă unul dintre cei mai cunoscuţi markeri tumorali; nu prezintă specificitate de organ sau de tumoră, este folosit în schimb în supravegherea unor pacienţi cu tumori. Deşi este asociat cu tumorile tubului digestiv derivate din ectoderm, creşteri ale ACE pot surveni şi în tumori cu origine ecto sau mezodermică (70% din cancerele pulmonare, 50% din cancerele tiroidiene medulare, 60-70% din cancerele ovariene, de col uterin, de vezică urinară, 40-50% din cancerele mamare, 39-50% din cancerele prostatice, precum şi în neuroblastoame, plasmocitoame şi osteosaroame.

Astfel, creşterea valorilor ACE şi-a găsit utilizarea în monitorizarea evoluţiei carcinomului colo-rectal, gastric, pancreatic, mamar, hepatic, tiroidian medular, bronşic, ovarian, col uterin şi prostatic. ACE nu prezintă specificitate de organ sau de tip tumoral, fapt ce îl exclude de la eventualitatea testelor de screening. Pentru a creşte sensibilitatea în unele carcinoame se utilizează dozarea CA 19-9 sau CA 15-3. Tendinţa de creştere a valorilor ACE după scăderea iniţială, în urma tratamentului, semnifică apariţia recidivei sau prezenţa metastazelor. O creştere gradată indică o recidivă locală, în timp ce o creştere rapidă semnifică metastazarea la distanţă.

Dozarea ACE în cazul cancerelor colo-rectale pare să fie cea mai importantă utilizare a acestui marker tumoral. La momentul diagnosticului iniţial, aproximativ 15% din cei cu stadiul A (clasificarea Dukes) prezintă nivele crescute de CEA, în timp ce în stadiile C şi D proporţia este de 55% şi respectiv 70%.

ACE este un marker util al evidenţei metastazării pe cale sanguină. Nivele ridicate ale ACE pot anticipa metastazele în oase, ficat, plămân şi metastazele multiple.

b) *AFP* – glicoproteină asemănătoare albuminei, din grupul proteinelor fetale. Rolul AFP este legat de diagnosticul şi monitorizarea carcinoamelor primare ale ficatului şi a tumorilor germinale (ex. TGNS).

c) *β-HCG* – este un foarte bun marker al recidivei în boala trofoblastică, în tumorile germinale ovariene (cu elemente de coriocarcinom) şi cele testiculare nonseminomatoase (coriocarcinom, carcinom embrionar şi teratocarcinom).

Scanned with OKEN Scanner

Dinamica de scădere a valorilor HCG după tratamentul celor două neoplazii menţionate reprezintă de asemenea un element prognostic important.

Prezenţa valorilor crescute ale HCG peste cele ale timpului mediu de înjumătăţire poate semnifica şi instalarea rezistenţei la tratament.

d) *CA 15-3* – este utilizat alături de CEA în monitorizarea tratamentului cancerului mamar precum şi în identificarea metastazelor.

e) *CA 27.29* – este un marker tumoral utilizat în supravegherea pacienţilor cu cancer mamar; studii actuale bine documentate relevă că o creştere a valorilor CA 27.29 poate prezice recidiva în medie cu 5,3 luni în cancerele mamare, înaintea altor teste sau a apariţiei simptomelor.

f) *CA 19-9* – este glicopeptidul ce poate fi detectat la nivelul epiteliilor fetale ale stomacului, intestinului gros, ficat, pancreas. Markerul este utilizat în urmărirea recidivei carcinoamelor pancreatice, colo-rectale, ale stomacului, tractului biliar, în asociere cu CEA.

g) *CA 125* – este utilizat în monitorizarea terapiei şi evoluţiei bolii la pacienţii cu carcinoame ovariene. Valorile CA 125 sunt corelate cu masa tumorală, iar scăderea acestora după extirparea tumorii reprezintă un factor prognostic pozitiv.

h) *Antigenul carcinomului epidermoid (SCC)* – se utilizează în monitorizarea evoluţiei şi controlului pacienţilor cu cancer epidermoid spinocelular al colului uterin, bronho-pulmonar, al carcinomului scuamos din sfera ORL. Este recomandat ca dozarea să se facă paralel cu cea a CEA. Nivelele crescute ale SCC au fost depistate la cei cu afecţiuni inflamatorii pulmonare, afecţiuni renale sau hepatice.

i) *PSA* – utilizat în monitorizarea bolii şi controlul tratamentului pacienţilor cu cancere de prostată.

j) *FAP* – este mai puţin sensibilă comparativ cu PSA ceea ce limitează utilizarea acestui marker la monitorizarea bolii şi controlul tratamentului pacienţilor cu carcinom de prostată.

k) *β_2 microglobulina* – poate fi utilizată în monitorizarea evoluţiei bolii şi controlul terapiei pacienţilor cu LLC şi limfoame maligne.

l) *Feritina* – este o componentă normală a serului uman şi a eritrocitelor circulante. Este utilizată în monitorizarea evoluţiei unor tumori maligne precum: leucemie acută, boala Hodgkin, carcinoame pulmonare, colon, hepatic, prostatic şi mamar.

m) *Tiroglobulina umană (h TG)* – are ca principală utilizare monitorizarea evoluţiei bolii la ei cu carcinom tiroidian (folicular sau papilar) după intervenţia chirurgicală sau după terapia cu ^{131}I. Persistenţa nivelelor crescute semnifică persistenţa tumorii sau existenţa unor metastaze la distanţă.

n) *Receptorii hormonali* – sunt utili în stabilirea conduitei terapeutice, dar în acelaşi timp reprezintă un factor prognostic în evoluţia neoplaziei. Determinarea receptorilor estrogenici şi progesteronici în cancerul mamar reprezintă indicatorul principal pentru acele paciente ce ar putea beneficia de tratament hormonal. Prezenţa receptorului estrogenic are un important rol prognostic la pacientele cu cancer mamar, fără invazie axilară (N_0).

Rol în controlul rezultatelor terapeutice

Măsurarea nivelelor de β-HCG şi AFP demonstrează un rol important în diagnosticul, monitorizarea şi tratamentul coriocarcinomului şi al tumorilor germinale testiculare nonseminomatoase. Markerii ar avea o valoare limitată dacă nu ar exista şi un tratament foarte eficace în aceste două localizări.

Scanned with OKEN Scanner

Eficacitatea intervenţiei de tip *second look* în cancerele de colon, în prezenţa creşterilor ACE, a fost investigată fără rezultate semnificative.

Monitorizarea tratamentului în funcţie de PSA în cancerul de prostată este de actualitate.

Ca o regulă generală, nu se acceptă o atitudine terapeutică bazată numai pe nivelul valorilor unui marker tumoral (ex. instituirea tratamentului hormonal numai în prezenţa valorilor crescute ale PSA).

O sinteză a rolului markerilor tumorali în principalele localizări neoplazice este prezentată în tabelul 10.1.

Căutarea tumorii primare

Căutarea tumorii primare reprezintă un aspect interesant al utilizării markerilor tumorali, deşi nu există specificitate de organ, în faza metastazelor cu punct de plecare necunoscut. În aceste situaţii se poate apela la dozarea unui „profil" de markeri tumorali în funcţie de informaţiile furnizate de datele clinice şi explorările complementare.

Cancer	Marker	Diagnostic	Stadializare	Răspuns	Follow-up	Prognostic
Cancer pulmonar	CEA, CYFRA 21 NSE, TPA	nu	nu	rol limitat	nu	nu
Cancer mamar	CEA, CA-15.3 CA 27.29	nu	nu	rol limitat la oase	nu	factor independent
C. colo-rectal	CEA, CA 19.9 CA 50, CA 242	nu	nu	rol limitat	dependent de stadiu	rezultate contradictorii
C. testicular	CEA AFP LDH	nu	da	da	da	da
C. ovar	CA 125	f. limitat	nu	da	limitat	limitat la viteza de descreştere
Hepatocarcinom	AFP	limitat	nu	limitat	f. limitat	nu
C. pancreas	CA 19.9 CA 242, CA 50	limitat	nu	nu	nu	nu
C. prostată	PSA	da	nu	da	da	da

Tabel 10.1. *Rolul markerilor tumorali*

În concluzie, mai multe tipuri de molecule eliberate de tumori pot avea un potenţial de utilizare ca markeri de boală. Astfel, în tumorile germinale, markerii tumorali prezintă o valoare deosebită în diagnostic, prognostic şi urmărire.

Producţia de Ig monoclonale în mielomul multiplu, HCG în coriocarcinom, HCG şi AFP în tumorile testiculare non seminomatoase este înalt sensibilă şi specifică, fiind de mare utilitate în diagnosticul şi monitorizarea tratamentului acestor neoplazii. Markerii tumorali reflectă evoluţia tumorală şi aplicaţia lor majoră rezidă în monitorizarea tratamentelor.

Unii markeri precum AFP, HCG, CEA pot juca un rol prognostic asupra evoluţiei şi a recidivei post terapeutice. În numeroase alte boli precum: cancerele mamare, gastro-intestinale, cancere prostatice, markerii tumorali au un rol diagnostic dar, datorită limitelor terapeutice, numai un rol limitat în controlul terapiei şi monitorizare.

Scanned with OKEN Scanner

Cancerul bronho-pulmonar este un exemplu despre lipsa de utilitate a markerilor tumorali la toate capitolele. Aceasta deoarece nu există sancţiuni terapeutice curative în stadiile clinice avansate, diagnosticate frecvent.

Până în prezent nu există un marker tumoral ideal şi nu există organo-specificitate.

Nu se recomandă tratamentul pacienţilor în funcţie numai de valorile markerilor tumorali. Valorile markerilor tumorali vor fi considerate patologice numai după repetarea determinărilor (ex. cel puţin 4 determinări în cancerele ovariene).

Sunt necesare în continuare studii clinice pentru a stabili avantajul altor markeri tumorali în predicţia recidivei, a procedurilor diagnostice convenţionale şi a diagnosticului precoce.

Bibliografie selectivă:

1) Hayes D.F. (editor) - Tumor markers in adult solid malignancies. Hematology/Oncology Clinics of North America, WB Sunders Company, Philadelphia 1994, Vol. 8, nr.3.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11

DEPISTAREA PRECOCE ÎN CANCER

Definiţii

Depistarea cancerului se referă la procesul prin care un număr mare de oameni dintr-o populaţie sunt supuşi la unul sau mai multe teste destinate să descopere cancerele oculte.

Depistarea reprezintă descoperirea prin examen sistematic a unei boli deja existente anatomo-patologic la un pacient ce nu prezintă simptome clinice de boală.

Termenul de „screening" (de la cuvântul englez „to screen" = a căuta) este utilizat ca sinonim cu **„depistarea precoce" sau „prevenţie primară"** şi implică testarea populaţiei asimptomatice în vederea descoperirii bolii „ascunse" sau în stadiul preclinic.

Noţiunea de „depistare precoce" este diferită de aceea de „diagnostic precoce".

Diagnosticul precoce semnifică descoperirea într-un stadiu incipient a bolii deja existente, în faza simptomatică. Simptomele alertează pacientul care se adresează medicului pentru consult.

Definiţia OMS a **prevenţiei primare** este „depistarea pacienţilor înainte de declanşarea bolii". Scopul principal al prevenţiei primare îl reprezintă diminuarea frecvenţei cancerelor prin identificarea şi, eventual, suprimarea factorilor de risc. Indivizii nu sunt egali în faţa riscului de cancer. În cursul ultimilor 30 de ani, cercetările epidemiologice au permis identificarea anumitor factori numiţi „de risc" în prezenţa cărora probabilitatea de a avea un cancer este crescută.

Factorii de risc sunt foarte diverşi incluzând: modul de viaţă, obiceiurile alimentare, factori de mediu, profesionali, factori hormono-genitali şi factorii genetici.

Factorii de risc diferă de la o localizare canceroasă la alta şi trebuie bine cunoscuţi de către medicul practician pentru că au valoarea unui adevărat simptom.

Prevenirea secundară înseamnă tratamentul unor leziuni precanceroase a căror eradicare poate suprima evoluţia spre neoplazie, ceea ce corespunde depistării precoce.

Prevenţia terţiară este reprezentată de diagnosticul şi tratamentul cancerelor deja avansate (invazive), dar asimptomatice sau în faza absenţei complicaţiilor. Aceasta ar permite o diminuare a sechelelor post-terapeutice şi o scădere a nivelelor de mortalitate.

Din punct de vedere practic, depistarea unui cancer corespunde prevenţiei secundare (leziunilor precanceroase) şi terţiare (cancerelor invazive asimptomatice).

Acţiunea de depistare se poate face prin controlul colectiv sau „depistarea de masă" ce implică intervenţia guvernamentală. Este cea mai eficace pentru că exclude opţiunea sau depistarea individuală şi implică o modificare a comportamentelor. Se bazează pe acţiuni de informare a publicului şi puterea de convingere a instanţelor implicate în asistenţa sanitară (fumatul şi alimentaţia). Medicul de familie joacă un rol foarte important în cadrul prevenţiei individuale prin acţiunea sa de educaţie sanitară. Scopul screening-ului de masă este scăderea morbidităţii şi mortalităţii într-o populaţie, prin detecţia precoce la cei asiptomatici.

Principiile depistării în cancere

Conceptul de depistare se bazează pe două ipoteze:

a. conceptul de ***prevenţie secundară***, ce porneşte de la faptul că neoplaziile evoluează după un model liniar pluristadial, de la o celulă iniţiată (cu anomalii ADN) la cancerul

Scanned with OKEN Scanner

invaziv; aceasta presupune existența unei faze preclinice inițiale: cu cât această fază este mai lungă, cu atât posibilitatea de depistare este mai mare. De exemplu: intervalul dintre apariția displaziei și cea a carcinomului în situ este de 5-6 ani, iar intervalul de timp până la invazia membranei bazale (cancer invaziv) este de 7-10 ani. Celula inițiată poate evolua spre boala canceroasă, manifestă clinic, în absența tratamentului: displazia cervicală evoluează în 70% din cazuri spre carcinom invaziv de col uterin; transformarea polipozei de colon în cancer se produce în aproape 100% cazuri.

b. ***prevenția terțiară*** se bazează pe ipoteza că toate cancerele prezintă în cursul evoluției lor o fază localizată, suficient de lungă pentru a permite un diagnostic și un tratament mai eficace în acest stadiu, când nu sunt prezente complicațiilor bolii. Astfel, de exemplu, vindecarea unui carcinom de col uterin în stadiu I este de 80-100%, în timp ce în stadiul IV aceasta scade la 10-15%.

Acest concept este valabil pentru majoritatea cancerelor, dar discutabil pentru altele, unde diagnosticul coincide practic cu descoperirea metastazelor.

Condițiile de depistare

În acțiunile ce vizează anumite cancere pentru depistare trebuie avute în vedere 3 categorii de condiții ce privesc:

- caracteristicile cancerului;
- testele de screening disponibile;
- evaluarea programelor de screening.

Caracteristicile unui cancer propus pentru screening

Cancerul vizat pentru acțiunile de depistare va trebui să îndeplinească următoarele caracteristici (tabel 11.1):

- cancer frecvent;
- prevalența crescută a formelor cu evoluție lungă preclinică;
- asociere cu mortalitate și morbiditate crescută;
- evoluție preclinică detectabilă, faza preclinică nemetastatică lungă;
- detectarea preclinică a cancerului să permită ameliorarea rezultatelor;
- existența unor teste de screening eficace.

Tabel 11.1. *Condițiile unui cancer pentru screening*

1. să reprezinte o problemă serioasă de sănătate publică la populația vizată pentru screening. Mortalitatea este cea mai frecventă și mai serioasă consecință, dar dacă aceasta survine numai la o populație vârstnică, rata de mortalitate este o măsură mai puțin relevantă asupra gravității bolii. Astfel, se pot justifica costurile pe care le presupune o acțiune de screening de masă.
2. istoria naturală a cancerului respectiv să prezinte o **fază preclinică** (asimptomatică) cu o durată care să permită detectarea bolii prin screening înaintea instalării simptomelor clinice. ce fac posibil diagnosticul clinic (fig.11.1).

Existența unei faze preclinice (FPC) cu durată scurtă face imposibilă detecția unui cancer într-o populație înaintea evoluției spre metastazare.

De exemplu, cancerele bronho-pulmonare pot fi depistate precoce înaintea apariției simptomelor clinice, dar majoritatea acestora prezintă metastaze la acest moment.

Scanned with OKEN Scanner

În absența unei bune cunoașteri a istoriei naturale preclinice a cancerelor este dificil a se afirma cu certitudine impactul potențial al depistării cancerelor.

3. să existe tratamente eficace pentru cancerele detectate prin screening dacă se scontează pe efectele benefice ale depistării.

Astfel, detecția precoce nu presupune obligatoriu și un tratament mai eficace. De asemenea, când terapiile anumitor tipuri de cancer implică și o anumită morbiditate și mortalitate, decizia de tratament trebuie să facă obiectul unui consens în comisia oncologică pluridisciplinară.

În prezent, depistarea precoce este eficace în: cancerele de sân, col uterin, colon, melanom malign și mai puțin adecvată pentru cancerele de plămân, prostată, tiroidă, vezică urinară, stomac, uter, ovar, orofaringe, testicul și limfoame maligne.

4. să fie respectată calitatea metodelor de depistare.

Medicii trebuie să fie informați de condițiile de aplicare a metodelor (testelor) de depistare, a performanțelor și limitelor acestora. Alegerea unei localizări neoplazice presupune existența unor teste de depistare cu următoarele calități:

a) un test de depistare trebuie să fie *confortabil* și acceptabil de către pacient, orice disconfort determină un obstacol major în repetarea examinării.

b) *sensibilitatea* – noțiune ce reprezintă procentul de indivizi cu un examen pozitiv numit „adevărat pozitiv" dintr-o populație de adevărați bolnavi sau procentul de pacienți cu testul negativ din cei etichetați ca „falși negativi".

Un examen este considerat cu o bună sensibilitate când nivelele de „adevărați pozitivi" sunt crescute și când „falșii negativi" sunt puțini într-o populație ce nu cuprinde decât bolnavi. Astfel, mamografia este un examen relativ sensibil pentru cancerul de sân, deoarece este general pozitiv într-o populație cu cancer.

Din contra, radiografia pulmonară prezintă o sensibilitate redusă în cancerele pulmonare, deoarece într-o populație canceroasă nu este revelatoare la un număr mare de cazuri.

c) *specificitatea* – semnifică probabilitatea ca un test să fie negativ într-o populație fără boală. Într-o populație, indivizii al căror test este negativ reprezintă „adevărații negativi", în timp ce acei ce prezintă testele pozitive reprezintă „falșii pozitivi".

Un examen este caracterizat printr-o bună specificitate când nivelul de „adevărați negativi" este crescut și acela de falși pozitivi este scăzut într-o populație fără boală. De exemplu, frotiul citovaginal este un examen foarte specific pentru cancerul de col uterin.

Mamografia nu este specifică pentru cancerul de sân pentru că adesea identifică și leziunile benigne (microcalcificările). În practica depistării, o modificare în sensibilitate este obținută în detrimentul specificității și invers. De exemplu, în cazul testului de detectare a hemoragiilor oculte în materiile fecale (hemocult test). Specificitatea acționează în stadiile preclinice fără boală la 99% din indivizi. Un bun test presupune o foarte înaltă specificitate de ordinul a 99%.

Una din dificultăți o reprezintă faptul că markerii tumorali pentru diferite cancere nu sunt specifici numai pentru acele cancere. Pentru caracterizarea unui test se mai utilizează și alte două noțiuni legate *de prevalența* bolii:

d) *valoarea predictivă* pozitivă ce reprezintă procentul de indivizi bolnavi dintre cei ce prezintă un test negativ.

e) *valoarea predictivă negativă* ce reprezintă procentajul pacienților fără boală dintre indivizii prezentând un test negativ. Astfel, în timp ce sensibilitatea și specificitatea sunt fixe, deoarece evaluează o populație de bolnavi sau sănătoși, valorile predictive negative și pozitive depind de frecvența bolii, adică de prevalența sa în populația supusă investigației.

Scanned with OKEN Scanner

f) *randamentul bun* – depistarea trebuie să posede un bun randament, adică un raport satisfăcător între numărul leziunilor descoperite şi numărul pacienţilor examinaţi.

g) *fezabilitatea* – priveşte posibilitatea de a aplica cu adevărat un program prevăzut. Trebuie să se ţină cont şi de gradul de acceptabilitate a testului de către populaţie, dar şi de evoluţia mijloacelor tehnice existente.

- sensibilitate crescută;
- specificitate crescută;
- cost convenabil;
- fără riscuri;
- simplu de efectuat;
- uşor de administrat;
- să poată fi utilizat ca test „de masă";
- să conducă la un tratament precoce şi să reducă mortalitatea specifică prin cancer;
- cost scăzut psiho-social şi financiar asociat cu rezultate fals pozitive reduse.

Tabel 11.2. *Caracteristicele mai importante ce determină utilizarea unui test în programele de screening*

Evaluarea programelor de depistare

Evaluarea programelor de depistare trebuie să ţină cont de mai multe influenţe printre care:

a) influenţa timpului de avans-diagnostic;

b) viteza creşterii tumorale (tabel 11.3).

1. **Intervalul de detecţie** (engl. „lead time") este timpul datorat precocităţii diagnosticului (fig. 11.1).

În mod obişnuit se presupune ca atunci când unele cancere sunt diagnosticate înaintea apariţiei simptomelor (timp de „avans-diagnostic") vor supravieţui mai mult.

Figura 11.1 arată că supravieţuirea cazurilor depistate pare mai lungă ca aceea a cazurilor diagnosticate, deşi data decesului este aceeaşi în ambele cazuri.

Timpul „normal" este intervalul de timp la care ar fi diagnosticat un cancer în faza simptomatică.

Întrebarea care se pune este: dacă supravieţuirea absolută este mai lungă după diagnosticul în faza asimptomatică faţă de aceea în faza simptomatică ?

Dacă decesul survine la acelaşi interval de timp la care ar fi apărut oricum, atunci depistarea nu face decât să crească timpul în care pacientul şi medicul cunosc diagnosticul de cancer (pacientul trăieşte aceeaşi perioadă de timp dar cunoscând că are cancer !).

Dacă un pacient A este diagnosticat precoce faţă de un pacient B, datorită screening-ului, dar amândoi vor deceda în acelaşi interval de timp, pacientul A pare să fi avut o mai lungă perioadă de supravieţuire, dar de fapt mortalitatea a fost neschimbată.

Timpul de „avans-diagnostic" apare deoarece supravieţuirea pare să fie întotdeauna mai lungă dacă cancerele sunt depistate precoce. Această supravieţuire mai lungă poate fi sau nu reală, certă fiind prelungirea perioadei în care pacientul îşi cunoaşte boala.

Datorită timpului de avans-diagnostic, mortalitatea trebuie luată ca obiectiv în evaluarea impactului asupra unui program de screening.

Scanned with OKEN Scanner

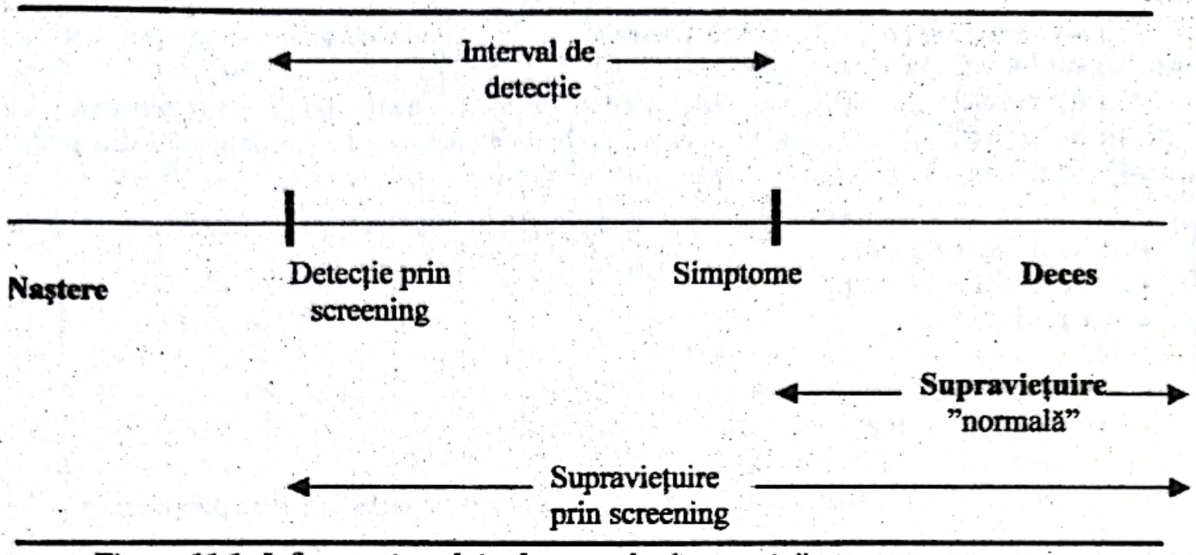


Figura 11.1. *Influenţa timpului „de avans la diagnostic"*

2. Influenţa creşterii tumorale (engl. „length bias") se datorează faptului că acele cancere cu o evoluţie lentă şi deci cu un prognostic favorabil, prezintă o perioadă preclinică mai lungă în care depistarea este posibilă. Aceste cancere sunt cele mai susceptibile de a fi detectate în programele de screening dar nu sunt reprezentative pentru toate cancerele ce survin într-o populaţie.

Cancerele descoperite prin screening vor avea o supravieţuire mai lungă deoarece acestea posedă istorii naturale mai lungi. Depistarea de masă tinde să selecţioneze neoplasmele cu evoluţie lentă şi deci de prognostic mai bun. Cancerele diagnosticate în faza clinică (între acţiunile de screening) sunt cele susceptibile să fie malignităţi rapid evolutive.

interval de detecţie („lead time bias")
timpul de creştere a tumorii („length bias")
erori voluntare („volunteer bias")
erori prin exces-diagnostic („overdiagnosis bias")

Tabel 11.3. *Surse de eroare întâlnite în cursul acţiunilor de evaluare a eficacităţii programelor de screening a cancerelor*

Evaluarea rezultatelor depistării

Evaluarea rezultatelor depistării se face în termenii nivelelor de morbiditate şi mortalitate:

- prin reducerea nivelelor de mortalitate;
- prin ameliorarea calităţii supravieţuirilor, deoarece tratamentele cancerelor în stadii localizate la momentul diagnosticului necesită tratamente mai puţin „grele", mai puţin mutilante, mai puţin costisitoare faţă de cele avansate, diagnosticate tardiv.

Scanned with OKEN Scanner

Depistarea precoce prezintă un interes esențial prin faptul că poate identifica leziunile precanceroase ce pot fi tratate profilactic, ceea ce scade incidența cancerelor invazive (de exemplu: displaziile cervicale) sau cancerele *in situ* ce beneficiază de intervenții chirurgicale conservatorii).

Depistarea precoce poate fi efectuată ca:

- ♦ depistare de masă ce poate fi realizată ca screening polivalent de masă, care poate fi inclus într-un examen de sănătate; aceasta comportă un examen clinic general, ca acțiune țintită pe localizări (sân, col uterin, prostată) ce respectă condițiile de: frecvență a leziunii, accesibilitate anatomică și posibilitate de vindecare.
- ♦ depistare individuală de către medicul de familie, în cadrul unei consultații motivate; prezintă dezavantajul că nu poate desfășura metodele și testele unei acțiuni sistematizate și nu trebuie deci generalizată.

Studiile din literatură ce privesc rezultatele screnning-ului sunt de 3 tipuri: studii istorice, studii caz-control și studii prospective randomizate (SPR).

Studiul caz-control este o analiză retrospectivă ce compară rezultatele pacienților cu screening față de cele fără screening (de control). Deși literatura abundă de studii tip cazuri-control, o mai bună eficacitate a programelor de screening este realizată de SPR. SPR înlătură influențele negative voluntare ale timpului de avans-diagnostic și ale timpului de evoluție tumorală prin distribuția întâmplătoare (random) în grupe de screening și fără screening. Ambele grupe sunt ulterior analizate în termenii rezultatelor: numărul de cazuri diagnosticate cu cancer, supraviețuire, mortalitate specifică prin cancer, ani de viață salvați, măsuri de calitate a vieții și costuri financiare.

Cancer	**Test de screening**
Cancer mamar	Mamografie Examinarea clinică a sânului Autoexaminarea sânului
Cancer de prostată	Tușeul rectal prostatic Ecografia transrectală (TRUS) Antigenul specific prostatic (PSA)
Cancere colo-rectale	Testul fecal de hemoragii oculte Sigmoidoscopia Colonoscopia
Cancer de col uterin	Frotiul cito-vaginal (testul Papanicolau)

Tabel. 11.4. *Testele de screening mai frecvent utilizate în cancerele: mamare, col uterin, colo-rectale și de prostată*

Metode de optimizare a testelor de screening

În ultimii ani au crescut cunoștințele despre metodele de optimizare și maximalizare a beneficiului programelor de screening. Acestea sunt:

1. aplicarea testelor de depistare trebuie să fie la optimul performanței. De exemplu, sensibilitatea testului cito-vaginal pentru cancerele de col uterin depinde de priceperea cu care acesta este efectuat.
2. focalizarea programelor de screening la grupele de mare risc (exemplu: bărbații fumători, în vârstă de 50-60 ani, pentru cancerele pulmonare sau femeile cu antecedente familiale pentru cancerele mamare).

Scanned with OKEN Scanner

3. optimizarea testelor prin considerarea unui interval optim între teste în funcţie de istoria naturală a neoplaziei respective.
4. o altă condiţie a reuşitei acţiunii de depistare o constituie identificarea dificultăţilor şi pregătirea acţiunii, care presupune:

a. o bună informare a publicului. O participare slabă a populaţiei ţintă este datorată blocajelor de comportament psihologic în faţa anumitor examene: tuşeu rectal, examen ginecologic, palparea sânilor sau frica de boală, obstacolelor socio-economice (populaţia din mediile socio-economice defavorizate este mai puţin accesibilă în condiţiile în care reprezintă adesea populaţia cu risc crescut (cancerul de col uterin).

b. adaptarea informării publicului prin mass media sau prin campanii naţionale. Progresele în acest domeniu sunt încă insuficiente deoarece informaţia nu a fost bine adaptată, fiind bazată numai pe noţiunea de risc, în loc să fie focalizată pe valorizarea individului; mesajul mass mediei nu este bazat pe aspectul educativ, util asupra publicului ci adesea spre subiectele de senzaţie, considerate mai spectaculoase.

Rolul medicului de familie

Medicii de familie au un rol esenţial pentru a asigura o cuprindere cât mai completă a populaţiei în acţiunea de depistare.

Aceştia au un rol de educare în domeniul sănătăţii ce le poate permite să asocieze depistării şi o educaţie sanitară şi preventivă (fumatul, alcoolul, alimentaţia, igiena de viaţă). Medicul de familie are marele avantaj al încrederii pacienţilor săi.

Datorită acestor aspecte, medicul de familie trebuie să aibă o formaţie oncologică minimă (formare gestuală, palparea sânilor, frotiul citovaginal, examenul cavităţii bucale, tuşeu pelvin). Formarea gestuală trebuie însuşită într-un mediu spitalicesc alături de cunoaşterea factorilor de risc, ce au rolul echivalent al unui veritabil *simptom* în cancer. De asemenea, medicul de familie trebuie să cunoască metodologia de depistare (cancerele care sunt cele mai frecvent depistabile, intervalele de timp între examene, utilizarea testelor paraclinice sensibile, specifice, puţin costisitoare).

Medicul de familie trebuie să accepte o participare activă şi directă la eforturile de educaţie sanitară şi să se integreze în structurile de prevenţie şi depistare.

Tehnicile şi rezultatele depistării precoce în unele cancere

Cancerul de sân

Reprezintă cea mai importantă neoplazie şi principala cauză de mortalitate prin cancer la sexul feminin. Din acest motiv, interesul pentru depistarea precoce este în mod special crescut. Detecţia precoce este esenţială deoarece tumorile de mici dimensiuni permit intervenţii chirurgicale conservatorii.

Cel mai important factor de risc îl reprezintă istoricul personal de cancer mamar precum şi istoricul familial de neoplazie la una sau mai multe rude de gradul I (riscul relativ de cancer mamar la persoanele cu istoric familial pozitiv este de 1,7).

Atunci când o femeie a avut deja un cancer mamar prezintă un risc de 1% pe an de a dezvolta un al doilea cancer mamar. Când una sau mai multe rude de gradul I au cancer de sân în postmenopauză, riscul este de 3-10 ori mai mare faţă de populaţia normală. Când una din rudele de gradul I (mamă, fiică sau soră) a prezentat boala bilateral, riscul creşte de 5 ori, iar când survine şi la vârsta postmenopauzei riscul creşte la de 9 ori.

Sunt 3 proceduri stabilite pentru detecţia precoce a unui cancer mamar: autoexaminarea sânilor, controlul clinic de către personajul specializat şi mamografia (tabel 11.4).

Scanned with OKEN Scanner

a. Autoexaminarea se va desfăşura într-o manieră sistematică şi instruită.

Mai multe studii sugerează că femeile care îşi autoexaminează atent sânii pot descoperi tumorile de mici dimensiuni deci au un prognostic mai bun.

Mai mulţi factori pot avea un impact negativ asupra autoexaminării sânilor precum:

- teama de autoexaminare;
- subiectivismul examenului;
- natura intimă a gestului;
- disconfortul produs de examinarea sânilor;
- frica de amputaţie a sânului.

Instrucţia în vederea autoexaminării trebui să prevadă aceste obstacole şi să familiarizeze subiectul cu propria anatomie. Se vor identifica reperele anatomice normale (marginile coastelor, aria glandulară, şanţul submamar şi vârful axilei). Se va insista asupra tehnicii execuţiei (presiuni adecvate şi anomaliile ţesuturilor subiacente) şi a necesităţii de a se aloca un timp adecvat acestui examen.

Se recomandă ca acest examen să aibă loc la sfârşitul fiecărui ciclu şi medicul de familie trebuie consultat în faţa descoperirii oricărei anomalii.

b. Examenul clinic al sânului de către medic

Examenul clinic are un rol esenţial în cancerul mamar datorită eficacităţii şi simplităţii sale. Examenul fizic mamar efectuat de personalul medical este fiabil şi fezabil cu condiţia ca regulile inspecţiei şi palpării să fie binecunoscute.

Cu începere de la vârsta de 35 de ani toate femeile trebuie să se supună unui examen anual al sânilor. Această recomandare devine indispensabilă la femeile ce prezintă unul sau mai mulţi factori de risc.

Datele actuale pledează pentru ideea că aplicarea examinării corecte a sânilor determină un impact pozitiv asupra mortalităţii prin cancer mamar. Este de reţinut că examinarea clinică este benefică numai dacă este efectuată foarte atent.

c. Examenul mamografic (examinarea sânului cu raze X) sistematic, creşte randamentul şi calitatea depistării tumorilor mamare. Fiabilitatea sa este excelentă, fiind capabil să depisteze cancere mamare oculte, asimptomatice clinic şi nedetectabile la palpare.

Mamografia poate diagnostica un cancer în 30-80% din cazurile când este prezent (sensibilitatea sa nu este de 100%).

Specificitatea la femeile sănătoase este de 91-95%. Aceasta înseamnă că 5-9% din toate femeile ce efectuează o mamografie vor avea un rezultat pozitiv, în timp ce numai una până la 10 din 100 persoane vor avea cancer mamar adevărat.

Atât sensibilitatea cât şi specificitatea mamografiei cresc pe măsură ce femeia este mai vârstnică, pentru că sânul capătă un caracter mai fluid (mai încărcat cu grăsime).

În trecut, repetarea exagerată a mamografiei la femeile tinere sau pe sânii de aspect dens a fost acuzată a predispune la cancer datorită expunerii la radiaţii. Tehnicile actuale, cu noile mamografe care limitează examenul la două clişee fac această suspiciune nejustitificată.

În absenţa unor studii speciale se admite ca **periodicitatea examenelor de sân să fie:**

- în absenţa factorilor de risc: un examen clinic anual, un examen mamografic la 2-3 ani şi autoexaminare lunară.
- în prezenţa factorilor de risc crescuţi: un examen clinic anual, o mamografie anuală, mai ales la femei cu vârsta peste 50 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

Societatea Americană de Cancer (ACS) recomandă:

- la femeile cu risc mediu de cancer, autoexaminare lunară la toate femeile de peste 20 de ani, examinarea clinică la fiecare 3 ani la femeile de vârsta 20-40 ani şi anual după 40 de ani; mamografia se va face la fiecare 1-2 ani la vârstele de 40-49 ani şi anual după 50 de ani.
- la femeile cu risc crescut, autoexaminare lunară, examinare clinică la 6 luni şi mamografie anuală.

Beneficiile scontate prin depistarea cu ajutorul mamografiei sunt cel puţin 3:

- creşterea probabilităţii de vindecare;
- liniştirea pacientelor (confort psihic);
- un posibil beneficiu de cost prin depistarea bolii în stadiile ce necesită proceduri terapeutice şi îngrijire postoperatorie minimă.

Cel mai important beneficiu scontat prin depistarea precoce a cancerului mamar este creşterea probabilităţii de vindecare la femeile cu vârste peste 50 de ani.

Datele actuale demostrează că numărul de cancere mamare depistate este între 2-6 la 1000 persoane.

Studiile randomizate întreprinse până în prezent indică faptul că beneficiile depistării sunt mai semnificative la vârste peste 50 ani. Există controverse în ceea ce priveşte beneficiul în termenii supravieţuirii după screening mamografic la femeia sub 40 de ani.

Studiile recente apreciază că 40% din cancerele la această grupă pot fi identificate mamografic. Se apreciază în general că 10-15% din toate cancerele mamare pot fi omise utilizând numai examenul mamografic. Valoarea mamografiei pentru screening în cancerul mamar este bine stabilită.

Totuşi, utilizarea mamografiei ca mijloc diagnostic este mai puţin eficace. În 1979 Moskowitz a fost primul care a arătat diferenţa între detecţie (screening) şi diagnostic în cancerul mamar. **Detecţia** este procesul de identificare a anomaliilor mamare ce ar deveni cancer.

Diagnosticul este procesul de identificare, dintre anomaliile deja existente în sân, a leziunilor care sunt deja un cancer. Diferenţa dintre aceste noţiuni este capitală pentru utilizarea optimă a mamografiei.

În prezent, sunt necesare noi eforturi pentru a face ca medicii de familie să înţeleagă rolul autoexaminării, examenului clinic al sânului şi mamografiei în acţiunile de depistare precoce a cancerului mamar.

Cancerul de col uterin

Carcinoamele invazive de col uterin au continuat să scadă în incidenţă în ultimele decade în numeroase ţări ale Europei, probabil şi datorită aplicării programelor de depistare în care testul Papanicolau (frotiul cito-vaginal) joacă un rol central. Nu astfel stau lucrurile şi în ţara noastră, unde neoplazia de col continuă să ocupe un loc de frunte între neoplaziile feminine (al II-lea cancer ca incidenţă după cel mamar).

Cancerul de col uterin este ideal pentru screening deoarece prezintă o fază lungă de evoluţie preclinică, în cursul căreia leziunile precanceroase şi canceroase precoce pot fi uşor diagnosticate printr-un simplu test (testul Papanicolau). Cancerele cervico-uterine pot fi depistate prin examen clinic, colposcopie şi examen citologic (cito-vaginal). Evoluţia naturală a cancerului cervico-uterin cu stadiile sale precursoare (displazie, carcinom in situ) precum şi accesul anatomic facil al colului uterin pentru examenele repetate sunt circumstanţe favorabile pentru o depistare precoce. Testul cito-vaginal Papanicolau reprezintă un model de cost-eficienţă, uşurinţă de aplicare şi eficienţă. La toate populaţiile studiate introducerea frotiului cito-vaginal a determinat o reducere

semnificativă a incidenţei cancerului invaziv de col uterin ca şi o deplasare a patologiei diagnosticate spre stadiile precoce.

Succesul citologiei cito-vaginale s-a transpus în scăderea incidenţei cancerului de col uterin, dar şi-a deschis o serie de controverse cu privire la aplicarea acestei metode.

Odată cu reducerea pronunţată a incidenţei carcinomului cervical, mai mulţi pacienţi au fost depistaţi şi costurile au crescut pentru fiecare caz de cancer de col adevărat diagnosticat. De asemenea, au fost stabilite şi mijloacele de creştere a eficienţei programelor de depistare în general prin:

- existenţa unui sistem de raportare a datelor;
- creşterea numărului populaţiei investigate;
- aspectele tehnice de efectuare a testului;
- optimizarea frecvenţei de efectuare; în general se acceptă recomandarea ca testul Pap să fie efectuat mai puţin frecvent după 2 teste anuale consecutive normale.

Recomandările „Americane College of Obstetricians and Gynecologists" sunt: fiecare din femeile cu vârsta peste 18 ani, care sunt active sexual trebuie supusă controalelor de depistare.

Dacă o femeie prezintă 3 controale anuale prin frotiu cito-vaginal normale poate fi examinată ulterior la intervale mai mari de 2-3 ani. Nu sunt date actuale care să demonstreze utilitatea controlului mai frecvent. În schimb, femeile ce prezintă un istoric de displazie de col uterin trebuie examinate cel puţin o dată pe an.

Mai multe studii, inclusiv cele prospective, randomizate au demonstrat că ratele de mortalitate asociate cu cancerul de col uterin sunt cu peste 90% mai reduse la paciente cu screening faţă de cele fără screening.

Cea mai importantă problemă în depistarea precoce a cancerelor de col uterin rămâne aceea legată de atragerea unui număr cât mai mare de femei în acţiunea de screening, mai cu seamă din categoria celor cu factori de risc crescut.

Cancerele colo-rectale

În multe ţări europene occidentale, cancerele colorectale reprezintă cea de-a doua cauză de deces prin neoplazii.

Absenţa unor semne cardinale conduce frecvent la diagnosticul bolilor în faze avansate.

Sunt cunoscute 4 grupe de risc crescut pentru cancerele colorectale:

- persoanele cu istoric personal şi/sau familial sau cancer colorectal;
- pacienţii cu sindroame polipozice (genetic bine caracterizate), care în absenţa tratamentului chirurgical profilactic prezintă un risc foarte crescut de cancer;
- pacienţii cu colită ulcerativă;
- cei cu polipi adenomatoşi şi viloşi; polipii viloşi se pot transforma malign în 1/3 din cazuri.

Distribuţia topografică tumorală este utilă în acţiunea de screening a cancerelor colorectale:

-75% din cancerele colonului sunt situate deasupra unghiului splenic;

-60% deasupra joncţiunii recto-sigmoidiene şi accesibile sigmoidoscopului;

-30% din tumori sunt accesibile tuşeului rectal.

Mijloacele de depistare a cancerelor colorectale sunt:

-căutarea unei hemoragii oculte ce poate fi realizată prin testul cu guaiac. Testul hemocult cu guaiac este mai ieftin, dar este asociat cu numeroase rezultate fals pozitive şi negative. Aproape toţi polipii de colon şi peste 50% din toate cancerele colorectale nu pot fi detectate căci nu sângerează.

Scanned with OKEN Scanner

Noile teste (Hemmocult-sensa şi testele imunochimice pentru hemoglobină Hemeselect), par să aibă o mai bună sensibilitate faţă de vechile teste, fără să fie în dauna specificităţii.

a. Recomandările de screening pentru cei cu risc scăzut de cancer de colon

Societatea Americană de Cancer recomandă ca persoanele asimptomatice să aibă un examen rectal anual cu începere de la 40 de ani; de la 50 de ani se introduce un test hemocult anual şi sigmoidoscopia la fiecare 3-5 ani.

Un studiu sugerează că sigmoidoscopia poate reduce mortalitatea prin cancer de rect şi colon distal, iar examinarea odată la fiecare 10 ani poate fi aproape la fel de eficace ca examenele mai frecvente.

b. Recomandările de screening pentru cei cu risc crescut de cancer de colon

Nu există recomandări pentru cei cu risc crescut dar este rezonabil a se începe screening-ul membrilor familiilor pacienţilor cu polipoză familială, prin sigmoidoscopie flexibilă anuală între 10-12 ani.

Cei cu una sau mai multe rude de gradul I (părinţi, fraţi) ce dezvoltă cancer colorectal la vârste de 55 de ani, trebuie să aibă un test hemocult fecal anual şi o colonoscopie sau o irigoscopie (clismă baritată) cu dublu contrast la fiecare 5 ani, cu începere de la 35-40 de ani. Membrii familiilor cu polipoză ereditară nefamilială necesită examinări colonoscopice mai frecvente.

Membrii familiilor cu istoric de cancere colorectale ereditare nepolipozice (HNPCC) trebuie să aibă un test hemocult anual şi o examinare colonoscopică completă la fiecare 2 ani, cu începere de la 24 de ani, sau de la o vârstă cu 5 ani mai devreme decât vârsta persoanei cea mai recent diagnosticată cu cancer familial. Colonoscopia trebuie efectuată anual după vârsta de 38 de ani. Sigmoidoscopia de screening (cea flexibilă preferabilă celei rigide) este recomandată de numeroşi experţi la populaţia de peste 50 de ani. Reduceri cu peste 30% a mortalităţii prin cancere de colon, la persoanele urmărite prin sigmoidoscopie periodică la intervale de peste 10 ani, a fost sugerată de unele studii.

Dozarea ACE, deşi produs de unele cancere colorectale, nu poate fi utilizată ca test de screening pentru această boală. Până în prezent nu există markeri biologici pentru aceast cancer. Se impune necesitatea unor metode mai bune pentru cei cu risc crescut şi ceilalţi. Analiza ADN din materiile fecale pentru depistarea mutaţiilor oncogenei k-ras şi altor anomalii genetice pot fi utilizate în viitor pentru detecţia precoce a cancerelor colorectale.

Strategia de screening ideală pentru grupurile populaţionale mari trebuie definită în viitor.

Depistarea precoce a altor cancere

A. Cancerul de plămân

La un mare fumător (peste un pachet/an) de la vârste peste 45 de ani, este raţională efectuarea unei radiografii toracice anuale. Cu toate acestea nu există date ferme care să susţină că o asemenea conduită ar putea determina o reducere a mortalităţii prin cancere pulmonare.

B. Cancerul de prostată

Cancerul de prostată este una din principalele cauze de deces la sexul masculin şi incidenţa sa este în continuă creştere.

Scanned with OKEN Scanner

Depistarea precoce a cancerului de prostată se poate face prin: tuşeul rectal anual, ultrasonografia rectală şi determinarea PSA (valori normale sub 4ng/ml). Eficacitatea acestor mijloace de screening este însă departe de a fi clar definită.

Aproximativ 20% din bărbaţii cu cancer de prostată pot fi diagnosticaţi prin examinarea rectală singură, 45% vor prezenta tuşeu rectal normal dar cu creşterea valorilor PSA şi aproximativ 37% vor avea anomalii ale ambelor teste.

Valorile predictive pozitive ale PSA peste 4ng/ml sunt constatate la 35%, în timp ce valorile predictive pozitive ale PSA de peste 4ng/ml împreună cu examinarea rectală pozitivă se întâlnesc la 50% din cazuri.

Pentru bărbaţii de rasă albă, cu istoric negativ de cancer de prostată, depistarea precoce va începe de la vârsta de 50 de ani. Pentru cei ce prezintă un risc crescut, precum negrii americani sau cei cu o rudă de gradul I cu cancer de prostată, vârsta de începere a supravegherii este de 40 de ani cu examinări anuale.

Programele actuale de screening depistează numeroase cancere asimptomatice, dar dacă screening-ul de prostată determină scăderea mortalităţii prin cancer de prostată rămâne o întrebare care nu şi-a primit încă răspunsul.

Acesta va fi adus probabil de cele două studii mari, prospective, randomizate aflate în curs de desfăşurare.

C. Melanomul malign

În unele ţări vestice melanomul malign prezintă o rată crescută de incidenţă mai ales la sexul feminin. În ultimii ani s-au înmulţit cunoştinţele despre aspectele melanoamelor precoce şi ale leziunilor precursoare ce pot fi folosite în depistarea precoce.

Deşi nu există studii randomizate pentru melanoame, detecţia precoce a melanomului prezintă un impact favorabil asupra mortalităţii acestei boli.

Biologia melanomului malign determină existenţa unei perioade lungi preclinice (în special în melanoamele superficiale, ce reprezintă 70% din totalitatea melanoamelor cutanate maligne) şi modificări ce pot fi uşor recunoscute clinic de către un clinician antrenat. Aceste caracteristici, ca şi prognosticul bun după excizia chirurgicală, sunt argumente puternice în favoarea acţiunii de depistare precoce şi în melanoamele maligne.

În prezenţa leziunilor cutanate, prezentarea la medicul avizat este suficientă pentru depistarea leziunilor. Tabelul 11.5 prezintă principalele caracteristici ale leziunilor cutanate maligne în contrast cu cele nemaligne.

D. Cancerul gastric

Depistarea precoce a cancerului gastric nu este preconizată în ţările Europei vestice pentru că acesta nu este frecvent.

Screening-ul de masă este utilizat în Japonia la persoanele cu risc crescut. Aceste programe speciale includ studii radiologice foarte minuţioase şi endoscopice.

În Japonia, studiile fibroscopice rapide cu camere video gastrice au dovedit un beneficiu în depistarea neoplaziei gastrice în stadii curabile.

E. Cancerele de tiroidă

La cei cu istoric de iradiere a capului şi gâtului în copilărie trebuie întreprinse controale clinice periodice ale glandei tiroide. Nu se recomandă scintigrafia tiroidiană.

Scanned with OKEN Scanner

F. Cancerele hepatice

La cei cu risc crescut de hepatocarcinom (ciroză, status de purtător de virus hepatitic tip B) se recomandă o supraveghere periodică a valorilor AFP.

H. Cancerul testicular

Examinarea fizică – la cei de vârstă medie (25-35 de ani) scrotul trebuie examinat pentru formaţiuni tumorale. Autoexaminarea este simplă şi uşor de învăţat. Raritatea bolii pune în discuţie valoarea altor proceduri mai agresive în practica clinică (precum biopsia testiculară).

	Melanom	Leziuni benigne
Mărime:	peste 1 cm cu creştere în dimensiuni	sub 1 cm cu dimensiuni stabile
Culoare:	variabilă, aspect de frunză de toamnă	cafenie, palidă cu înaintarea în vârstă
Suprafaţa: (palpabilă)	dură, supradenivelată, sângerândă, descuamată	netedă, aspect moale cu vârsta
Contur:	neregulat	rotundă, ovală
Pielea înconjurătoare:	prelungiri pigmentare şi aspect eritematos	limita netă, halou alb
Senzaţie subiectivă:	prurit, apăsare	absente
Localizare:	torace posterior, scalp	pe întreg corpul, mai ales pe suprafeţele expuse la lumina solară
Precursori:	nevi displazici, nevi congenitali, nevi păroşi giganţi, leziuni actinice, aspect de predispoziţie la „ars de soare"	exces de expunere la soare în pielea de tinereţe şi istoric familial de leziuni şi imagini simetrice
Ocupaţie:	muncitori în încăperi	toţi muncitorii

Tabel 11.5. *Caracteristicile melanomului malign şi leziunilor cutanate benigne*

Concluzii

Depistarea precoce nu poate fi aplicată tuturor subiecţilor indiferent de cancer şi vârstă. Aceasta ar trebui precedată de un studiu de morbiditate în funcţie de vârstă şi sex pentru a permite un randament mai crescut.

Într-o campanie de depistare a unui cancer este util a se defini populaţiile cu risc crescut, vârstele cele mai expuse, localizările tumorale cele mai frecvente şi cancerele cele mai accesibile la examenele de depistare simple şi puţin costisitoare.

Eforturile trebuie dirijate spre cancerele pentru care există şi mijloacele terapeutice mai eficace şi o creştere a supravieţuirii. Este necesar ca acţiunile de depistare şi de prevenţie să nu fie izolate de medicul de medicină generală. Acesta poate face educaţie şi realiza acte de detecţie şi de prevenţie adaptată situaţiei pacienţilor săi.

Deasupra tuturor, medicii trebuie să-şi ajute pacienţii să înţeleagă importanţa depistării precoce şi să contribuie prin educaţie sanitară la acţiunile de prevenţie primară.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. Daly N.- Schweitzer- Cancérologie clinique, Masson, Paris, 1998.
2. Love R.R.- Screening and early detection in: International Union Against Cancer – Manual of Clinical Oncology – 5th edition, Springer – Verlag, Berlin 1991:77-89.
3. MacDonald JC, Haller DG, Mayer RJ. – Manual of oncologic therapeutics, 3th edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1995.
4. Sloan D.A.- Screening and early detection-UICC- Manual of Clinical Oncology, 7th edition, edited by Pollock RE, Wiley-Liss, Inc.,1999:181-199.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 12

PRINCIPIILE STADIALIZĂRII TUMORILOR MALIGNE

Cancerul este un grup heterogen de boli caracterizate prin: proliferare necontrolată, variabilitate genetică, invazie şi metastazare. Cancerele diferă nu numai unul de altul dar şi de la individ la individ. Din aceste motive sunt necesare sisteme de clasificare care să identifice grupuri de cazuri care să manifeste similitudini în comportamentul clinic şi terapeutic. În general, pe măsură ce extensia anatomică a neoplaziei creşte, prognosticul devine nefavorabil, opţiunile terapeutice devin din ce în ce mai limitate şi şansele de vindecare diminuă. De aceea, un sistem de clasificare bazat pe extensia anatomică a bolii este util pentru a crea grupe cu similitudini clinice.

Definiţie, concept

Stadializarea este procedeul de stabilire a extensiei anatomice a bolii maligne.

Printre elementele ce contribuie la stabilirea prognosticului şi indicaţiilor terapeutice în oncologie, cele ce privesc tumora (sediu, dimensiuni, rapoartele anatomice, prezenţa adenopatiilor sau metastazelor) sunt în general exprimate sub forma unei categorii stadiale. Aceasta permite includerea pacientului într-un grup cu indicaţii terapeutice şi prognostic similare, facilitează schimbul de informaţii prin stabilirea unui limbaj propriu şi contribuie la cercetarea şi progresul terapeutic. Deci, un sistem bun de stadializare trebuie să fie: valid, reproductibil, practic şi universal.

Pentru a răspunde la aceste obiective, codul (categoria stadială) trebuie să fie universal, iar metodele de investigare propuse pentru inventar trebuie să fie universal acceptabile, accesibile şi simplu de efectuat. Clasele definite prin acest cod trebuie să fie, de asemenea, cât mai precise şi să reflecte un prognostic gradual.

Clasificarea cancerelor prezintă o dificultate particulară din cauza numărului mare de sedii anatomice şi ţesuturi afectate de neoplazie dar şi variabilităţii genetice crescute asociate cu aceasta.

Codurile utilizate în cancer se referă la noţiunea de **stadiu**. Acesta presupune că progresia tumorală se face în aceeaşi ordine (invazie locală, invazie limfatică, metastazare). Experienţa demonstrează că un asemenea raţionament este adesea fals în practică deoarece de cele mai multe ori cancerul poate debuta în forma diseminată.

Cu toate acestea, clasificarea stadială rămâne larg utilizată mai ales pentru tumorile solide (sân, ovar, uter), deşi din ce în ce mai frecvent apare necesitatea ameliorării clasificării stadiale prin adăugarea unor elemente de biologie tumorală.

Istoricul sistemului de clasificare TNM

Sistemul de stadializare TNM a tumorilor maligne este un sistem de clasificare a cancerelor bazat pe extensia anatomică, ce satisface criteriile menţionate anterior. Sistemul de clasificare TNM a tumorilor maligne a evoluat din studiile întreprinse de Pierre Denoix (Franţa) între anii 1943-1952, pentru ca în 1950 Uniunea Internaţională Contra Cancerului (UICC) să-l adopte în definirea generală a extensiei locale a tumorilor maligne. În 1950, la întâlnirea UICC cu Comisia Internaţională a Stadializării în Cancer s-a stabilit o tehnică generală de clasificare a extensiei anatomice, folosindu-se reperele furnizate de tumora primară (T), adenopatie (N) şi metastază (M) – sistemul TNM.

În 1958 când au apărut primele stadializări pentru sân şi laringe sistemul de clasificare TNM a devenit aplicabil pentru toate localizările.

Scanned with OKEN Scanner

În viitor se susţine dezvoltarea acestui sistem, deoarece este singura cale prin care oncologii vor putea folosi un limbaj comun în compararea materialului clinic şi evaluarea rezultatelor tratamentului.

Principii de stadializare în sistemul TNM

Utilitatea clasificării tumorilor în diverse grupe a pornit de la observaţia practică a supravieţuirii mai crescute în cazul bolii localizate, faţă de cazurile cu boala extinsă.

Stabilirea stadiului bolii este necesară atât pentru definirea ratei de creştere şi extensie tumorală cât şi pentru tipul tumoral şi relaţia gazdă – tumoră.

Utilitatea sistemului TNM se concretizează în următoarele obiective:

- ajută clinicianul la stabilirea tratamentului;
- indică prognosticul;
- ajută la evaluarea rezultatelor postterapeutice;
- ajută la schimbul de informaţii între diferite centre medicale;
- ajută la dezvoltarea cercetării în cancer.

În clasificarea TNM intervin mai mulţi factori printre care:

- sediul anatomic, extensia clinică, tipul histologic;
- durata simptomelor sau semnelor;
- sexul, vârsta pacientului;
- gradul de diferenţiere.

Clasificarea TNM se bazează pe localizarea clinică şi examenul histologic. După clasificare, principala preocupare a clinicianului este stabilirea prognosticului şi a celei mai eficace metode de tratament.

Regulile generale ale sistemului TNM

Sistemul TNM se bazează pe un set de reguli ce au fost modificate pentru aplicarea la nivelul unor localizări tumorale primare determinând 3 componente:

- T – extensia tumorii primare;
- N – absenţa sau prezenţa extensiei bolii la ganglionii limfatici regionali;
- M – absenţa sau prezenţa metastazelor la distanţă.

Prin adăugarea unui indice de la 1 la 4 fiecărei componente, se indică extensia bolii (exemplu T_0, T_1, T_2, T_3, T_4; N_0, N_1, N_2, N_3; M_0, M_1).

Regulile generale care se aplică tuturor localizărilor sunt următoarele:

1. Toate cazurile trebuie să prezinte confirmare histologică;
2. Pentru fiecare localizare sunt 2 clasificări: clinică şi histologică:
   a. stadializarea clinică (pretratament) numită şi cTNM se bazează pe examenul clinic, imagistic, endoscopie, biopsie, explorare chirurgicală etc.
   b. stadializarea anatomo-patologică (postchirurgical) notată pTNM se bazează pe examinarea anatomo-patologică. Evaluarea se face din punct de vedere al tumorii (pT) prin rezecţia sau biopsia tumorii, a ganglionilor regionali (pN) şi a metastazelor la distanţă (pM).
3. După evaluarea TNM se stabileşte stadiul bolii care rămâne neschimbat de acum înainte. Stadiul clinic este important în selectarea şi evaluarea terapiei iar cel patologic este folosit ca factor prognostic.
4. Dacă există dubii în stabilirea corectă a TNM, este ales stadiul mai puţin avansat.
5. În cazul tumorilor multiple simultane în acelaşi organ se va lua în considerare tumora cea mai mare iar numărul tumorilor este indicat în paranteze [ex.-T2(m) sau T(5)].

Scanned with OKEN Scanner

În tumorile bilaterale în organe pereche (ovar, trompe uterine, tiroidă, ficat) fiecare tumoră trebuie clasificată independent. În tumori multiplicitatea este un criteriu de clasificare T.

6. Categoriile T, N, M şi stadiile pot fi extinse în scop clinic şi de cercetare în subgrupe sau substadii.

Regiuni anatomice şi localizări

Localizările din clasificări sunt codificate numeric conform „Clasificării Internaţionale a Bolilor Oncologice" (ICD – 0, a doua ediţie. OMS, Geneva, 1990).

Fiecare localizare cuprinde următoarele precizări:

- reguli de clasificare în vederea evaluării T, N, M;
- localizările şi subtipurile;
- definirea ganglionilor regionali;
- clasificarea TNM;
- clasificarea pTNM;
- grading-ul histologic;
- stadializarea;
- rezumatul pe localizări şi sedii.

De fapt sunt două clasificări TNM, descrise pentru fiecare localizare neoplazică: clasificarea clinică (cTNM) şi clasificarea patologică (pTNM).

Clasificarea clinică TNM

Aceasta se bazează pe datele obţinute în urma examenului clinic: examinarea fizică, imagistică, endoscopie, biopsie, explorare chirurgicală şi alte determinări preterapeutice relevante pentru fiecare sediu.

Această clasificare este utilizată pentru decizia iniţială şi are un important rol prognostic. cTNM se aplică fiecărui caz cu cancer şi reprezintă cel mai important etalon de comparaţie dintre rezultatele diferitelor strategii terapeutice atât pentru cazurile care necesită chirurgie cât şi pentru cele care nu necesită.

Sunt folosite următoarele notaţii:

T – tumora primară

T_x – tumora primară nu poate fi evaluată;

T_0 – nu există dovada tumorii primare;

T_{is} – carcinom *in situ*;

T_1, T_2, T_3, T_4 – creşterea şi invazia tumorii primare.

N – ganglionii regionali

N_x – ganglionii regionali nu pot fi evaluaţi;

N_0 – nu există metastaze ganglionare regionale;

N_1, N_2, N_3 – invadarea ganglionilor regionali în diferite grade.

Notă: extensia directă a tumorii primare în ganglionii regionali nu este considerată metastază limfatică ganglionară. Metastaza în oricare alt ganglion cu excepţia celor regionali se consideră metastază la distanţă.

M – metastaza la distanţă

M_x – metastazele nu pot fi evaluate;

M_0 – nu există metastaze;

M_1 – metastaze la distanţă.

Categoriile M_1 pot fi adnotate după cum urmează:

Scanned with OKEN Scanner

Pulmonar	PUL	Măduva osoasă	MAR
Osos	OSS	Pleura	PLE
Hepatic	HEP	Peritoneu	PER
Cerebral	BRA	Suprarenale	ADR
Ganglioni limfatici	LYM	Piele	SKI
Altele			

Pentru localizările cu mare specificitate există subcategorii în stadializare (ex. T_{1a}, T_{1b} etc.).

Clasificarea anatomopatologică – pTNM

Aceasta foloseşte datele obţinute înaintea tratamentului, suplimentate sau modificate de datele obţinute după explorarea chirurgicală şi după examinarea patologică.

Clasificarea pTNM nu înlocuieşte clasificarea cTNM în cazurile operate; clasificarea TNM preoperatorie rămâne neschimbată şi pTNM este înregistrată separat. pTNM este utilizată ca ghid de decizie pentru tratamentul postoperator şi furnizează detalii prognostice suplimentare.

Se folosesc următoarele notaţii:

pT – tumora primară;

pT_x – tumora nu poate fi evaluată histologic;

pT_0 – nu există dovezi histologice ale tumorii;

pT_{is} – carcinom în situ;

pT_1, pT_2, pT_3, pT_4 – creşterea şi invazia tumorii primare documentată histologic.

pN – ganglionii regionali

pN_x – ganglionii regionali nu pot fi evaluaţi histologic;

pN_0 – nu există metastaze ganglionare regionale din punct de vedere histologic;

pN_1, pN_2, pN_3 – invadarea ganglionilor regionali în diferite grade din punct de vedere histologic.

Notă: extensia directă a tumorii primare la ganglionii regionali nu este clasificată ca metastază limfatică ganglionară.

Dacă nodulul tumoral este mai mare de 3mm în ţesutul conjunctiv al ganglionului de drenaj, fără a avea dovezi histologice, atunci este clasificat drept ganglion regional în categoria pN. Dacă nodulul tumoral este mai mare de 3mm este clasificat în categoria pT.

Dimensiunile sunt un criteriu de clasificare pN; de exemplu, în cancerul de sân măsurătoarea se face după extensia metastazei şi nu după mărimea ganglionului.

pM – metastaza la distanţă

pM_x – metastazele nu pot fi evaluate histologic;

pM_0 - nu există metastaze histologic;

pM_1 – metastaze la distanţă certificate microscopic.

Pentru localizările cu mare specificitate există subcategorii de stadializare (exemplu: pT_{1a}, pT_{1b} sau pN_{1a}, pN_{2b}, etc.).

Gradingul histologic – G

În majoritatea tumorilor primare pot fi observate următoarele grade:

G_x-gradul de diferenţiere nu poate fi evaluat;

G_1-bine diferenţiat;

G_2-moderat diferenţiat;

Scanned with OKEN Scanner

G_3-slab diferenţiat;
G_4-nediferenţiat.

Notă: gradele 3 şi 4 pot fi reunite, în anumite circumstanţe în G_{3-4} – slab diferenţiat sau nediferenţiat.

Simboluri adiţionale

Adăugarea unor simboluri adiţionale nu afectează stadializarea în sine, indicând doar o analiză separată a cazului, după cum urmează:
„y" – dacă clasificarea se face în timpul sau după o terapie iniţială multimodală;
„r" – recidivă tumorală, după un interval liber de boală;
„a" – stadializare făcută după autopsie;
„m"– prezenţa unor tumori multiple în acelaşi organ.

Simboluri opţionale

L – invazia limfatică
L_x – invazia limfatică nu poate fi evaluată;
L_0 – nu există invazie limfatică;
L_1 – invazie limfatică microscopică;
L_2 – invazia macroscopică.
V – invazia venoasă
V_x – invazia venoasă nu poate fi evaluată;
V_0 – nu există invazie venoasă;
V_1 – invazia venoasă microscopică;
V_2 – invazia venoasă macroscopică.
Notă: invazia tumorală a pereţilor venelor este clasificată ca V_2.

Factorul C

Factorul C sau „factorul de certitudine" reflectă validitatea clasificării în raport cu metodele de diagnostic folosite şi este opţional.
♦C_1 – dovezi din metode standard (palpare, percuţie, inspecţie, radiografie standard, endoscopie);
♦C_2 – dovezi obţinute prin metode speciale (CT. US, limfografie, angiografie, scintigrafie, biopsie, citologie);
♦C_3 – dovezi provenite în urma unui act chirurgical, biopsie, citologie;
♦C_4 – dovezi ale extensiei bolii în urma unei chirurgii radicale şi a examenului patologic;
♦C_5 – dovezi de la autopsie.
Acestea pot fi aplicate la clasificarea pTNM şi cTNM.
Clasificarea cTNM este echivalentă cu C_1, C_2, C_3 iar pTNM cu C_4.

Clasificarea tumorilor reziduale

Clasificările TNM şi pTNM nu iau în considerare şi tratamentul, motiv pentru care s-a suplimentat clasificarea cu simbolul „R".
Simbolul R reflectă status-ul post-tratament şi eficacitatea terapiei, reprezentând un factor prognostic important.

Scanned with OKEN Scanner

Categoriile "R" sunt:
R_x- prezenţa reziduului tumoral nu poate fi pusă în evidenţă;
R_0- nu există reziduu tumoral;
R_1- reziduu tumoral microscopic;
R_2- reziduu tumoral macroscopic.

Stadializarea pe grupe

Prin această clasificare se face o descriere a extensiei bolii cât mai precisă. Din cele 4 categorii T, 3 categorii N şi 2 categorii M rezultă 24 de combinaţii care sunt sintetizate în cadrul stadiilor TNM.

Carcinomul *in situ* este catalogat ca stadiu 0 iar cel cu metastaze la distanţă ca stadiul IV (cu excepţia carcinomului papilar şi folicular de tiroidă), astfel încât şi ratele de supravieţuire de la stadiul 0 până la stadiul IV diferă semnificativ.

Dacă metastaza la distanţă are exprimare microscopică, atunci clasificarea va fi anatomo-patologică (pM_1), indiferent de exprimarea clinică.

Rezumatul clasificării

La sfârşitul fiecărei clasificări, pentru o mai uşoară înţelegere, există un rezumat cu punctele esenţiale ale clasificării pentru fiecare localizare în parte.

Alte clasificări corespondente

Încă din 1985 OMS s-a implicat într-un program de stabilire a criteriilor pentru diagnosticul patologic al tumorilor şi astfel a rezultat Clasificarea Histologică Internaţională a Tumorilor ce conţine definirea tipurilor tumorale şi nomenclatura propusă.

Clasificarea Internaţională a Bolilor Oncologice OMS (ICD-O) este un sistem de codificare topografică şi morfologică a tumorilor, acesta fiind identic cu capitolul de boli neoplazice din Nomenclatorul Sistematizat al Medicinei (SNOMED).

Se recomandă să se folosească Clasificarea Histologică Internaţională a Tumorilor în domeniul cercetării şi facilitării cooperării între oncologi, iar ICD-O pentru bazele de date.

Această clasificare este perfectibilă. În cursul anilor pot surveni modificări în funcţie de evoluţia cunoştinţelor şi îmbunătăţirea aprecierii prognostice (ex. cancerul de testicul, mamar, pulmonar etc).

Deşi sistemul TNM este simplu şi reproductibil, detaliile variază de la o localizare la alta şi nu se recomandă ca oncologii să reţină toate informaţiile în memorie. De fapt, memorarea nu reprezintă caracteristica profesională esenţială a oncologului; există broşuri cu stadializarea TNM de felul „livre de poche" ce pot fi purtate zilnic şi consultate la nevoie. Desigur însă că odată cu practica clinică, anumite stadializări (ex. cTNM pentru cancerele mamare, bronho-pulmonare etc.) devin foarte uzitate şi involuntar memorizate.

În paralel cu clasificarea TNM circulă şi alte sisteme de clasificare.

Astfel, mai vechile clasificări Dukes (în cancerele colo-rectale) şi Clark (în melanoamele maligne) sunt utilizate şi în prezent în clinică.

- ***Clasificarea Dukes***:

- Dukes A - invazia mucoasei, submucoasei şi muscularis propria fără subseroasă;
- Dukes B - invazia subseroasei, seroasei şi a organelor învecinate;

Scanned with OKEN Scanner

- Dukes C - extensia la ganglionii limfatici loco-regionali.

- ***Clasificarea Dukes modificată Astler Coller:***

- stadiu A limitat la mucoasă;
- stadiu B_1 invazia muscularis mucosae, submucoasă şi musculara propria dar fără subseroasă;
- stadiul B_2 invazia subseroasei, seroasei şi a organelor învecinate;
- stadiul C_1 invazia din stadiul B_1, plus ganglionii limfatici invadaţi;
- stadiul C_2 cuprinde stadiul B_2 plus ganglionii limfatici invadaţi;
- stadiul D reprezintă boala diseminată la distanţă.

Pentru melanoamele maligne se foloseşte şi ***clasificarea Clark***, pe 5 nivele:

- nivelul I – invazia cuprinde epidermul dar fără penetrarea membranei bazale (*in situ*);
- nivelul II – invazia este dincolo de membrana bazală, în dermul papilar;
- nivelul III – invazia este la joncţiunea dintre dermul papilar şi dermul reticular;
- nivelul IV – invazia depăşeşte dermul reticular;
- nivelul V – leziunea invadează grăsimea subcutanată.

În limfoamele maligne, ***clasificarea Ann Arbor*** din1971 rămâne de utilitate în boala Hodgkin şi limfoamele non-hodgkiniene. Alte clasificări sunt utilizate în hemato-oncologie pentru mielomul multiplu, leucemiile acute mieloide (clasificarea LAM) şi limfoide (clasificarea LAL), sindromul mielodisplazic etc.

Clasificarea Ann-Arbor din 1971 a fost modificată în 1989 la Conferinţa de la Cotswold şi este cea care se foloseşte în prezent.

- Stadiul I – afectarea unei singure regiuni ganglionare limfatice sau a unei singure structuri limfoide (splină, timus, inelul Waldeyer) sau a unei singure regiuni extralimfatice (I E).
- Stadiul II – afectarea a două sau mai multe regiuni limfatice ganglionare de aceeaşi parte a diafragmului (invazia ganglionilor hilari bilateral constituie stadiul II); localizarea într-un organ extraganglionar şi afectarea unei regiuni ganglionare de aceeaşi parte a diafragmului (II E).
- Stadiul III – afectarea ganglionilor limfatici de ambele părţi ale diafragmului, cu implicarea splinei sau localizarea prin contiguitate a unui organ extranodal (III E sau ambele III SE).
- III 1 cu sau fără afectarea ganglionilor splenici, celiaci sau portali;
- III 2 cu afectarea ganglionilor paraaortici, iliaci sau mezenterici.
- Stadiul IV – leziuni diseminate în unul sau mai multe organe extralimfatice sau ţesuturi cu sau fără implicare ganglionară.

La fiecare din categoriile stadiale de mai sus se pot adăuga:

- A – fără alte simptome;
- B – cu febră peste 38°C, transpiraţii nocturne, scădere ponderală cu > 10% în ultimele 6 luni.

Deşi UICC a făcut eforturi pentru a obţine un consens internaţional pentru toate clasificările elaborate, totuşi în localizările cancerelor genitale feminine (col uterin, corp uterin, vagin şi vulvă), Federaţia Internaţională de Ginecologie şi Obstetrică (FIGO) şi-a păstrat propria clasificare, în care se ţine seama numai de tumoră. Din acest motiv UICC a încercat să-şi adapteze propriul sistem la cel propus de FIGO, publicând ambele clasificări.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul şi semnificaţia stadializării TNM

Stadializarea TNM joacă un rol important în studiile de eficacitate a metodelor terapeutice oncologice, în evaluarea eficacităţii programelor de combatere a cancerului ca şi în studiile epidemiologice şi de istorie naturală.

Studiile eficacităţii strategiilor terapeutice

Stadializarea serveşte ca bază de stratificare a pacienţilor recrutaţi în studiile clinice randomizate. Aceasta permite compararea rezultatelor terapeutice ale diferitelor protocoale şi asigură echilibrul factorilor prognostici în fiecare subgrup de pacienţi în studiu.

Înregistrarea de rutină a stadiilor de boală în centrele de tratament a cancerelor permite şi aprecierea numărului de pacienţi eligibili într-un studiu.

Multe din datele despre cancer sunt extrase din studiile retrospective, din observaţiile diferitelor centre oncologice sau din comunicări individuale. Capacitatea de a avea un control al fiecărui stadiu reduce problemele de variabilitate individuală a bolii. Raportarea rezultatelor în funcţie de stadiu determină date foarte clare despre subgrupurile de pacienţi ce au urmat anumite tipuri de tratament. Permite cercetării clinice să obţină noi informaţii prin observaţia clinică sistematică a grupelor similare de pacienţi.

Utilizarea universală a aceluiaşi sistem este necesară pentru a elimina tendinţele separatiste şi potenţial ireconciliabile între şcolile de oncologie în ceea ce priveşte conduita în îngrijirea cancerului. Permite deci integrarea informaţiilor din surse diferite despre pacienţi similari.

Studiile epidemiologice în cancer şi registrele de cancer necesită date foarte precise de incidenţă, mortalitate şi supravieţuire raportate în funcţie de stadiile bolii maligne. Sistemul de stadializare TNM permite aprecierea corectă a bolnavilor în contextul unor subgrupe specifice de boală.

Stadializarea contribuie la studiile de istorie naturală a unei neoplazii, la identificarea factorilor ce contribuie la prezentarea tardivă la medic în stadiile avansate de boală.

Rolul stadializării în practica clinică

În practică, stadializarea implică trei momente separate: evaluarea, clasificarea şi înregistrarea datelor despre extensia anatomică a neoplaziei. Evaluarea implică colectarea datelor despre extensia bolii din datele anamnestice, examenul fizic, investigaţiile endoscopice şi/sau imagistice şi a datelor de evaluare histologică. Clasificarea impune analiza informaţiilor şi, eventual, reconcilierea unor date conflictuale.

Înregistrarea datelor trebuie să ţină cont de regulile TNM, ceea ce încurajează un abord multimodal şi disciplinat al evaluării pacienţilor.

Stadializarea se dovedeşte un instrument de decizie terapeutică, deşi nu este singurul ! Stadializarea influenţează diferitele aspecte ale deciziei terapeutice. Stadiul unui cancer determină intenţia terapeutică curativă sau paliativă a tratamentului; unul din marile beneficii ale stadializării este acela că exclude expunerea inutilă a pacienţilor la o morbiditate terapeutică determinată de agresivitatea unor acte terapeutice ce nu oferă şanse reale de vindecare.

În al doilea rând, stadializarea clinică este un element de decizie în alegerea unui tratament primar la pacienţii cu cancere potenţial curabile. Astfel, clasificările T şi N reflectă, de multe ori limitele de rezecabilitate chirurgicală. Similar, pentru numeroase cazuri operate stadializarea pTNM furnizează informaţii necesare despre valoarea unor tratamente adjuvante (radio-chimioterapie).

Procesul de stadializare prin el însuşi este un element de decizie terapeutică. Acesta promovează o modalitate de abord raţională şi sistematizată de evaluare a pacienţilor cu

Scanned with OKEN Scanner

cancer, încurajând clinicianul să facă un raţionament despre extensia bolii înainte de tratament. Reprezintă un mijloc de a rezuma status-ul pacienţilor, ceea ce facilitează abordul multidisciplinar.

Stadiul bolii este un important factor prognostic în aproape fiecare tip de cancer.

Rolul stadializării în comunicarea rapidă a informaţiilor

Stadiul bolii se dovedeşte a fi un limbaj de comunicare între doctorii de pretutindeni. În practica zilnică, medicii utilizează un limbaj de comunicare unul cu altul şi cu pacienţii. Studiul bolii poate deveni un limbaj de învăţare în educaţia medicală continuă. Articolele din revistele de specialitate, cărţile, raportările de caz, standardele terapeutice folosesc limbajul stadializării TNM pentru a rezuma recomandările şi indicaţiile terapeutice. Stadializarea este deci utilizată pentru a crea, integra şi disemina cunoştinţele ce ghidează practica oncologică. Din acest motiv, informaţia trebuie să fie corectă şi exactă. Astfel, trebuie întreprinse eforturi pentru a asigura utilizarea uniformă a sistemului TNM.

Rolul stadializării în controlul programelor de cancer

În cadrul programelor naţionale de cancer ce prevăd: prevenţia, depistarea precoce, tratamentul activ şi terapiile de susţinere, alocarea fondurilor pentru combaterea cancerului la nivelul unei societăţi având în vedere programe de asistenţă sanitară de depistare sau tratament adresate stadiilor precoce sau avansate de boală malignă. O analiză economică necesită deci o evaluare prealabilă, în termenii localizării şi stadiului tipurilor de cancer cu care este confruntată societatea, pe baza cărora se face analiza costurilor financiare. Aşadar, pentru fiecare pacient în parte, informaţia despre stadiu este esenţială.

Sistemul de stadializare TNM permite deci proiectarea resurselor destinate cancerului alături de evaluarea şi ameliorarea programelor de control ale cancerului.

Concluzii

Stadializarea cancerului joacă un rol esenţial în practica oncologică.

În ciuda deficienţelor inerente, sistemul TNM este un sistem complex ce realizează o legătură esenţială între cercetarea ştiinţifică şi practica medicală şi oferă o contribuţie majoră la stadializarea bolii neoplazice.

Oncologii, odată diagnosticul de cancer stabilit, trebuie să înregistreze cu precizie stadiul neoplaziei în sistemul TNM. Instituţiile spitaliceşti ce îngrijesc pacienţii cu cancer trebuie să se asigure că stadializarea este înregistrată cu acurateţe în rutina zilnică şi trebuie să raporteze rezultatele în funcţie de acest sistem. Procesul de învăţământ oncologic trebuie să asigure însuşirea corectă a sistemului TNM ca un standard de practică curentă la medicii rezidenţi.

Bibliografie selectivă

1. Sobin LH, Wittekind C.H.(ed)- International Union Against Cancer (UICC)- TNM Cassification of Malignant Tumors. 5th edition, John Willey & Son, New York, 1997.
2. Daly N.- Schweitzer- Cancérologie clinique, Masson, Paris, 1998.
3. Larra F.- Manuel de Cancérologie, Edit. Doin. Paris, 1989.
4. Mackillop W.J., Dixon P., Gospodarowicz M.K. O' Sullivan B.- The role of cancer staging în evidence-based medicine. În Pollock R.E (ed) UICC- Manual of clinical Oncology. 7th edition, Willey-Liss, New York, 1999:215-223.
5. Fleming ID, Cooper JS, Henson JS, Hutter RVP, Kennedy BJ.- AJCC Cancer Staging Manual, JB. Lippincott, Philadelphia,1997.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 13

FACTORII PROGNOSTICI ÎN ONCOLOGIE

Definiţie, rol

Termenul de **prognostic** în oncologie acoperă un domeniu foarte vast: de la practica clinică curentă la analiza complexă a unor parametri (variabile: clinice, biologice, terapeutice) susceptibili să influenţeze evoluţia bolii, decizia terapeutică sau interpretarea rezultatelor unor studii clinice.

După stabilirea diagnosticului cert de malignitate şi a extensiei bolii (stadializare), un alt moment important, înaintea deciziei terapeutice îl reprezintă identificarea factorilor prognostici. Stadiul bolii nu este însă suficient pentru a determina un prognostic complet.

Un **factor prognostic** *este definit ca acea variabilă clinică, biologică sau terapeutică existentă la momentul diagnosticului sau a tratamentului iniţial, care este asociată cu o influenţă semnificativă statistic asupra supravieţuirii generale sau a supravieţuirii fără semne clinice de boală.*

Spre deosebire de acesta, **un factor predictiv** este *definit ca orice variabilă asociată cu răspunsul sau absenţa răspunsului după o anumită terapie.* Un exemplu de factor predictiv este prezenţa receptorilor estrogenici şi progesteronici (RE, RPg) la nivelul unei tumori mamare, ca indicator al răspunsului la terapia hormonală.

Rolul factorilor prognostici în oncologie este concretizat în:

- stabilirea unei prognoze de supravieţuire a pacienţilor, de predicţie a răspunsului la tratament;
- identificarea unor subgrupe de pacienţi cu evoluţie particulară care să beneficieze de o anumită terapie („individualizarea" tratamentului);
- interpretarea critică a studiilor clinice prin identificarea unor factori ce pot influenţa rezultatele finale în termenii răspunsurilor terapeutice şi a datelor de supravieţuire;
- diminuarea efectelor secundare prin aplicarea unor tratamentele oncologice minime la pacienţii cu prognostic favorabil.

Clasificarea factorilor prognostici

Există factori prognostici **comuni** majorităţii neoplaziilor (gradul de diferenţiere tumorală, extensia anatomică, vârsta, etc.), **specifici** pentru anumite tipuri de tumori (histologia, localizarea, gradul de rezecabilitate) şi factori absolut specifici unei singure leziuni (tipul de imunoglobulină secretată în anumite tipuri de tumori, markeri tumorali etc).

Unii factori generali precum stadiul bolii, gradul de diferenţiere tumorală pot avea o importanţă variabilă în funcţie de tipul histologic sau sediul tumorii. Rezultă astfel o constelaţie variabilă şi heterogenă de factori prognostici care caracterizează fiecare neoplazie.

În linii generale, factorii prognostici (sau variabilele prognostice) pot fi grupaţi în 4 mari categorii:

- factori legaţi de boală (de tumora malignă);
- factori în legătură cu pacientul;
- factori în relaţie cu terapia şi personalul medical (factori iatrogeni);
- factori legaţi de posibilitatea de urmărire după tratament.

Fiecare din aceste categorii pot fi subdivizate în mai multe subgrupe, deşi nici o clasificare nu poate fi definitivă. Nici unul din factorii prognostici menţionaţi nu influ-

Scanned with OKEN Scanner

enţează independent tratamentul ci, numai în contextul unor interacţiuni concomitente: prin sumarea acţiunilor sau anulându-şi reciproc efectele, acţionând direct sau indirect.

În plan practic, trebuie făcută distincţia între factorii prognostici, identificabili la momentul primului contact cu pacientul (sexul, vârsta, factorii de risc, stadiul clinic etc.), factori care sunt relevaţi odată explorarea chirurgicală, factori relevaţi de examenul histopatologic al tumorii (dimensiuni, limite de rezecabilitate, invazia vaselor, numărul ganglionilor invadaţi) şi factorii ce se verifică la sfârşitul tratamentului (modificările clinice, histologice, după chimio-radioterapie, răspunsul la tratament etc). Trebuie amintit că unii factori prognostici pot fi indentificaţi în cursul evoluţiei bolii maligne, alţii în caz de recidivă sau metastaze. În teorie, diversitatea factorilor prognostici face dificilă stabilirea ponderii, a gradului de independenţă a factorilor prognostici într-un studiu clinic. De asemenea, rezultatele unei terapii pot fi semnificativ influenţate de acţiunea factorilor prognostici. Rezultatele vor fi întotdeauna mai bune la pacienţii cu factori prognostici favorabili. Din acest motiv, factorii prognostici trebuie cunoscuţi şi ierarhizaţi ca putere de a influenţa supravieţuirea.

Factorii legaţi de neoplazie (tumoră)

a. Factori histologici

Tipul histologic

Histologia (varietatea morfologică) reprezintă cu siguranţă unul din factorii cei mai importanţi prognostici pentru numeroase neoplazii, independent de stadiul clinic şi localizare. Aproape toate studiile clinice controlate tind să indice o semnificaţie importantă a subtipului histologic.

Totuşi, în unele neoplazii ponderea prognostică a histiotipului este minoră fiind devansată de alţi factori precum gradul de diferenţiere tumorală (sarcoamele de părţi moi ale adultului, carcinoamele mamare sau ale tubului digestiv).

Gradul de diferenţiere histologică

În unele localizări, în ciuda unei diversităţi hiosto-patologice, elementul prognostic principal îl reprezintă gradul de diferenţiere histologică. Relevanţa prognostică a acestuia poate să-şi asume o valoare diferită, de la o neoplazie la alta.

Anumite subtipuri histologice prezintă istorii naturale similare, ceea ce le diferenţiază este gradul de diferenţiere tumorală. De exemplu, cancerele pulmonare non-small sau tumorile germinale testiculare nonseminomatoase, tumorile germinale ovariene etc.

Anatomo-patologic s-au identificat caracteristicile histologice sau citologice a căror grupare în grade prezintă o valoare prognostică. Astfel, în cancerele mamare, gradingul Scarff Bloom şi Richardson reuneşte: gradul de diferenţiere, gradul de activitate mitotică şi pleomorfismul nuclear celular. Analizele multifactoriale au indicat că gradul de diferenţiere tumorală este un factor prognostic independent şi un element de decizie terapeutică (în cancerele mamare stadiul I, cu axilă negativă).

În cancerele de prostată, scorul histologic Gleason sau gradul de diferenţiere histologic (G) din sarcoamele de părţi moi sunt factori de mare importanţă prognostică şi contribuie la stadializare în multe neoplazii.

Gradul de invazie

Infiltrarea tumorală în ţesuturile subiacente, apreciată histologic după exereza chirurgicală influenţează semnificativ prognosticul;de exemplu:

Scanned with OKEN Scanner

- clasificarea Dukes în cancerele colo-rectale;
- clasificarea Clark în melanoamele maligne;
- infiltrarea tumorală în miometru în adenocarcinomul de corp uterin se asociază cu o probabilitate crescută de invazie ganglionară şi condiţionează tratamentul.

Alţi factori histologici cu valoare prognostică sunt: invazia tumorală vasculară, infiltrarea limfocitară a stromei, ruperea capsulei ganglionare şi indexul mitotic.

b. Factorii clinici

În cadrul bilanţului preterapeutic, clinicianul va trebui să gândească strategia terapeutică în funcţie de elementele prognostice extrase din datele istoricului bolii, a examenului clinic, paraclinic şi imagistic, susceptibile să determine evoluţia ulterioară a bolii maligne.

Stadiul clinic

Extensia bolii este unul din factorii prognostici deosebit de importanţi, probabil cel mai important. Importanţa invaziei neoplazice la nivelul organului primitiv sau al ansamblului organismului reprezintă factorul cel mai frecvent, identificat ca semnificativ în cele mai multe studii. Clasificarea internaţională TNM conţine elementele de descripţie cu privire la: extensia tumorii primitive ($T_{1,2,3,4}$), aspectul clinic al ganglionilor ($N_{0,1,2}$) şi prezenţa metastazelor ($M_{0,1}$) (a se vedea capitolul „Stadializarea tumorilor maligne").

Extensia locoregională

Dimensiunea tumorii (măsurată în diametrul său maxim) are o valoare prognostică semnificativă. Acest parametru este inclus şi în stadializarea TNM.

Astfel, cancerele mamare cu un diametru mai mic de 2cm prezintă o supravieţuire de până la 10-65% la 5 ani. La dimensiuni ale tumorii de la 5-7cm nivelele de supravieţuire scad la 40%.

Cancerul renal la adult prezintă o supravieţuire de 70% la 5 ani pentru un diametru de 7cm şi de mai puţin de 30% la 5 ani când tumora măsoară peste 15cm.

Un element prognostic esenţial este reprezentat de extensia parietală: în cancerele de colon şi sigmoid nivelele de supravieţuire sunt de 80% la 5 ani când leziunea este limitată la mucoasă, de 63% când infiltraţia se extinde dincolo de seroasă şi de 38% la 5 ani când tumora depăşeşte peretele recto-sigmoidian. Importanţa extensiei locoregionale este cel mai adesea corelată cu nivelul de extensie ganglionară.

Sediul (localizarea iniţială) este o noţiune clasică, ca factor prognostic determinant.

Astfel, prognosticul melanomului malign cutanat localizat pe extremităţi este mai bun faţă de localizările cervico-faciale şi tronculare. Evoluţia este favorabilă când melanomul se dezvoltă pe leziuni preexistente (nev cutanat), (45% supravieţuire la 10 ani) faţă de melanoamele maligne survenite „de novo" (2-7% supravieţuire la 10 ani).

Cancerul de rect superior (înalt) prezintă un prognostic mai bun (55% vindecare la 5 ani) faţă de localizările de la nivelul rectului inferior (45% rate de vindecare la 5 ani).

Localizări diverse în acelaşi organ pot reacţiona la aceiaşi factori prognostici (exemplu, glande endocrine şi lacrimale). Nu acelaşi lucru se poate afirma despre alte localizări precum: sân, pancreas, plămân, unde localizarea la nivelul diferitelor regiuni anatomice poate avea un prognostic diferit.

Scanned with OKEN Scanner

Extensia ganglionară

Reprezintă un factor prognostic de o importanţă covârşitoare. Astfel, în cancerele mamare, prezenţa metastazelor ganglionare este în mod semnificativ corelată cu diseminarea metastatică la distanţă.

De exemplu, studiile multifactoriale în cancerul mamar au indicat importanţa valorii prognostice specifice extensiei ganglionare mai ales la femeile în premenopauză.

Tratamentele adjuvante (chimio-hormonoterapie) sunt administrate în funcţie de acest parametru prognostic.

Pentru melanoamele maligne cutanate. supravieţuirea la 5 ani este de 52% când ganglionii sunt negativi. de 36% când sunt microscopic pozitivi şi 13% când sunt clinic invadaţi.

Diseminarea la distanţă

Descoperirea metastazelor la momentul bilanţului preterapeutic (circa 30% din toate cazurile) reprezintă un factor prognostic nefavorabil care anulează semnificaţia majorităţii altora. De mulţi ani, prezenţa metastazelor semnifică absenţa posibilităţii de vindecare.

Astăzi, anumite cancere metastatice (nefroblastom, coriocarcinom placentar, cancerele testiculare) pot fi vindecate şi în stadii metastazate.

Metastazele diferite nu au întotdeauna aceeaşi semnificaţie. Astfel, în cancerul mamar metastazele cutanate şi osoase sunt hormonoresponsive şi prezintă un prognostic mai bun faţă de metastazele viscerale (pulmon, ficat, creier).

Numărul metastazelor agravează prognosticul. Descoperirea celei de a doua localizări canceroase nu semnifică neapărat o localizare metastatică, dar agravează prognosticul (ex. în cancerele mamar sau ovarian asociat cu cancer de colon).

c. Factorii biologici

Markerii tumorali sunt substanţe eliberate de tumori sau în relaţie cu prezenţa acestora în organism (a se vedea capitolul „Markerii tumorali"). Unul din rolurile markerilor tumorali este şi cel prognostic.

Nivelele crescute ale markerilor tumorali semnifică caracterul progresiv al bolii şi poartă o semnificaţie prognostică peiorativă (de exemplu în coriocarcinom, cancerul de testicul, limfoame maligne etc.).

Trebuie subliniat că pentru majoritatea markerilor tumorali valoarea prognostică este inconstantă şi nedemonstrată. Principalii markeri tumorali cu valoare prognostică sunt:

- imunoglobulinele monoclonale în mielomul multiplu;
- asociaţiile de: LDH, AFP şi HCG cu o valoare prognostică în cancerele testiculare nonseminomatoase;
- antigenul specific prostatic (PSA) în cancerele prostatice;
- catepsina D (endoglicozidaza) în cancerele mamare;
- dozarea receptorilor estrogenici şi progesteronici cu valoare prognostică semnificativă mai ales la pacientele cu cancere mamare în postmenopauză;
- citometria de flux (flow citometry) evaluează activitatea unei tumori prin calculul procentului de celule în faza S (de sinteză a ADN şi conţinutul normal sau nu de ADN al celulelor – ploidia). Datele pe care această metodă le aduce în numeroase tipuri de tumori au o valoare prognostică semnificativă;

Scanned with OKEN Scanner

- interesul prognostic al expresiei cantitative/calitative a anumitor oncogene celulare (c-erbB, c-myc, c-raf etc.) sau a produşilor acestora (ex. a receptorilor factorilor epidermali de creştere) este în curs de evaluare. Una dintre oncogenele cu rol prognostic mai bine studiat este c-erbB2. Astfel, numeroase studii implicând mii de pacienţi au arătat că anomalii ale c-erb2 (amplificare genică şi supraexpresia proteinei) sunt asociate cu un prognostic nefavorabil la pacientele cu cancer mamar. Recent, date surprinzătoare experimentale sugerează că şi expresia joasă a proteinei c-erb2 este un puternic factor prognostic negativ la femeile cu cancer mamar cu tumori receptori-estrogen negativi.

d. Factorii terapeutici

Evoluţia preterapeutică

Durata istoriei naturale a bolii poate avea o influenţă variabilă asupra evoluţiei sub tratament. Neoplazia în stadiu localizat, fără prezenţa metastazelor regionale limfoganglionare, cu evoluţie de durată, sugerează o evoluţie ulterioară favorabilă.

Din contra, o tumoră cu debut clinic recent, cu creştere rapidă în dimensiuni, cu prezenţa eventuală a metastazelor are un prognostic nefavorabil.

Din acest motiv, mărimea intervalului dintre primul simptom clinic şi momentul diagnosticului este un element de prognostic important pentru majoritatea neoplaziilor.

Tratamentul iniţial

Corectitudinea primei secvenţe terapeutice are o mare importanţă în stabilirea evoluţiei ulterioare a pacienţilor. Este cunoscut principiul oncologic al semnificaţiei hotărâtoare a primei secvenţe terapeutice: indicaţie, oportunitate, intenţie curativă.

Tratamentele anterioare

În linii generale, terapia unei recidive tumorale determină rezultate inferioare celor obţinute după tratamentul iniţial al tumorii primare.

Acest factor include implicit şi corectitudinea tratamentelor precedente (doze, interval de timp, experienţa echipei terapeutice).

Stadiul patologic

Verificarea patologică a extensiei anatomice reale a bolii poate adăuga informaţii precise la factorii prognostici. Astfel, interesarea unor organe sau formaţiuni la distanţă sau extensia loco-regională a tumorilor solide (caracteristicile de infiltrare a tumorii primare, prezenţa sau nu a infiltratului limfocitar peritumoral, extensia dincolo de capsula sau seroasa organelor, numărul ganglionilor invadaţi, sediul acestora) verificată histopatologic este de prognostic nefavorabil.

Unii dintre aceşti factori fac parte integrantă din stadializarea unor tumori (ex. clasificarea Clark pentru melanoamele maligne).

Simptomele şi semnele asociate

Prezenţa unor simptome de boală sunt dovada afectării unor organe vitale, în unele cazuri existând semne de importanţă prognostică precum: febra, transpiraţiile, pierderea ponderală în limfoame (sindromul B).

Scanned with OKEN Scanner

Factorii ce privesc pacientul

Sexul

Cu excepţia tumorilor care nu sunt sex-dependente (ovar, uter, prostată, testicul) majoritatea celorlalte neoplazii demonstrează un comportament diferenţial în funcţie de sex. În linii generale, prognosticul tumorilor solide la femei pare să fie mai puţin sever faţă de bărbat (melanoamele, sarcomul Ewing, carcinoamele cervico-faciale, boala Hodgkin); fac excepţie anumite localizări ca stomacul, glanda mamară, unde semnificaţia prognostică este inversă.

În alte neoplazii, precum limfoamele non-Hodgkin, mielomul multiplu, carcinomul pulmonar, pancreatic nu se observă o diferenţă substanţială între sexe.

Vârsta

Influenţa vârstei asupra tratamentului şi tehnicilor diagnostice ale neoplaziilor este mai mică decât este obişnuit presupus. Totuşi, pentru numeroase cancere, vârsta constituie un factor prognostic independent faţă de alte variabile, de exemplu varietatea histologică în leucemiile acute (leucemia acută are un prognostic invers proporţional în funcţie de vârstă).

Pentru unele neoplasme vârsta apare ca un element prognostic favorabil (limfoamele maligne non-hodgkin, cancerele bronhopulmonare).

Din contra, în unele neoplazii, vârsta apare ca un element de prognostic nefavorabil. De exemplu: femeile cu neoplazii mamare cu tumori mai mari de 1cm în diametru, cu receptori estrogen negativi, de vârste sub 35 de ani reprezintă grupa de prognostic nefavorabil în cadrul grupei de paciente fără invazia ganglionilor axilari.

Din punct de vedere al practicii clinice vârstele avansate sunt mai frecvent asociate cu alte boli cronice care limitează posibilitatea administrării unui tratament agresiv.

Starea generală a pacientului este unul din cele mai importante elemente prognostice.

Există cel puţin două scale de apreciere a stării generale (numită „status de performanţă") a pacienţilor: scala Karnovschy şi cea OMS (Zubrod).

Statusul de performanţă s-a demonstrat a fi un factor prognostic important mai ales în neoplaziile în faze local-avansate sau diseminate la momentul diagnosticului, de exemplu: în limfoamele non-hodgkiniene sau în carcinoamele bronho-pulmonare ce necesită tratamente agresive (chimioterapie, radioterapie pe câmpuri largi sau pe zone critice).

Statusul de performanţă îşi conservă valoarea sa de factor prognostic important şi în cazul când survin şi alte asociaţii patologice.

Sarcina

La o pacientă cu cancer mamar, prezenţa sarcinii poate influenţa negativ prognosticul prin limitarea posibilităţii optime de tratament. Sarcina determină o influenţă nefavorabilă asupra evoluţiei cancerelor avansate de col uterin şi a melanoamelor maligne.

În neoplasmele mamare, sarcina are un caracter prognostic peiorativ când neoplazia survine la sfârşitul sarcinii sau în perioada de alăptare. Sarcina nu pare să fie de prognostic nefavorabil în formele fără invazie axilară dacă se aplică tratamentul chiar dacă există recomandarea de evitare a sarcinilor în cursul primilor 2-3 ani ce survin după terapie.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii psihologici şi nivelul socio-cultural

Factorii psihologici condiţionează acceptarea tratamentului şi participarea pacientului la programul terapeutic. Complianţa pacientului exprimă adeziunea sa la tratamentul propus şi cooperarea cu medicul curant. Aceasta depinde adesea de calitatea dialogului medic-pacient.

Nivelul socio-cultural condiţionează gradul de înţelegere a aplicării tratamentelor şi a urmăririi pacienţilor. Educaţia poate fi o barieră la mai multe nivele în aplicarea unor tratamente.

Factorii iatrogeni

Dintre factorii iatrogeni se pot menţiona:

a. precocitatea diagnosticului; medicul poate influenţa prognosticul prin rapiditatea cu care stabileşte diagnosticul în momentul în care pacientul se prezintă cu primele simptome. Trebuie amintit că anumite cancere cu evoluţie lentă îşi conservă un bun prognostic chiar şi după un diagnostic tardiv, în timp ce alte cancere evolutive, descoperite precoce au un prognostic nefavorabil (cancerele bronho-pulmonare).

b. corectitudinea tratamentului iniţial şi pluridisciplinar. Valoarea primului gest terapeutic este esenţială în oncologie. Un protocol terapeutic neadecvat sau incomplet poate determina nu numai creşterea posibilităţilor de recidivă, dar împiedică posibilitatea ulterioară de a administra tratamentul optim.

Abordarea multidisciplinară reprezintă un aport esenţial pentru definirea secvenţelor terapeutice cele mai eficace şi pentru limitarea sechelelor unui tratament neadecvat.

Experienţa medicală dobândită de o echipă medicală care a tratat un număr mare de neoplasme de un anumit tip poate conferi o competenţă care influenţează prognosticul.

Calitatea relaţiei medic-pacient reprezintă un element prognostic. Capacitatea de a lua o anamneză detaliată, de a executa un examen clinic competent, instrucţia adecvată a medicului curant conduc la o mai bună respectare a protocolului de tratament propus şi facilitează urmărirea periodică (supravegherea) pacientului.

Factorii care depind de instituţia de tratament

Dotarea tehnică

Dacă un centru de tratament oncologic nu dispune de dotările necesare pentru un abord diagnostic şi terapeutic adecvat, probabilitatea introducerii unui element prognostic nefavorabil este crescută. În situaţia aplicării unui tratament pluridisciplinar, posibilitatea de a îndeplini secvenţele terapeutice adecvate poate fi realizată în condiţiile existenţei unor specialişti şi a unor mijloace adecvate.

Condiţiile terapeutice

Prognosticul unui neoplasm depinde foarte mult de tratamentul aplicat.

Astfel, în actul chirurgical calitatea exerezei în ţesutul sănătos, intenţia curativă sau paleativă, acurateţea examenului anatomo-patologic al piesei de exereză sunt factori prognostici determinanţi.

În radioterapie, posibilitatea de sterilizare loco-regională depinde de factori precum tipul histologic (radiosensibilitatea tisulară), doza de radioterapie, fracţionarea dozei şi calitatea planului de iradiere, factori care trebuie avuţi în vedere în discutarea unor rezultate terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru chimioterapie, factori precum chimiosensibilitatea, efectul dozei, ritmul de administrare, protocoalele utilizate, toleranța la citostatice și răspunsul la tratament sunt factori ce condiționează rezultatele terapeutice.

Posibilitățile de control a rezultatelor

Controlul rezultatelor (răspunsul la tratament) cât și urmărirea pacienților constituie premiza diagnosticului și tratamentului precoce ale unei recidive.

Posibilitatea de control eficace a pacienților după tratament și urmărirea lor în teritoriu devine un factor prognostic foarte important care depinde de centrul oncologic respectiv.

De exemplu, un factor dependent de pacient este accesibilitatea la instituțiile sanitare în funcție de teritoriul geografic, nivelul cultural și posibilitățile economice.

În concluzie, factorii prognostici constituie un ansamblu de elemente adesea independente și de complexitate variabilă în funcție de tipul neoplazic.

Analiza factorilor prognostici

Factorii prognostici sunt foarte numeroși; unii sunt în relație cu factorul uman, precum cei care depind de pacient sau de medic, și sunt de natură calitativă. Analiza cantitativă a acestora este foarte dificilă, deși importanța lor este mare.

Anumiți factori prognostici sunt asociați condițiilor terapeutice și incită la ameliorarea tehnicilor de tratament. Alții sunt în relație cu caracteristicile clinice, histologice sau biologice ale tumorilor.

Stabilirea ponderii fiecărui factor în elaborarea prognosticului poate face obiectul unor analize precise. Această evaluare conduce la evitarea în bilanțul preterapeutic a factorilor redundanți care antrenează un cost psihologic și material inutil pentru bolnav și societate.

Analiza multifactorială

Metodele statistice actuale au propus evaluarea riscului relativ de deces sau de recidivă în funcție de diverși factori prognostici.

În acest scop se utilizează o analiză de tip multifactorial, cea mai cunoscută în oncologie fiind analiza plurifactorială după modelul regresional Cox.

Metoda cunoscută ca „modelul Cox" sau a hazardelor proporționale este una dintre cele mai utilizate astăzi în oncologie și este considerată ca o metodă acceptabilă pentru a determina importanța relativă a potențialilor factori prognostici la un grup de pacienți dintr-un studiu clinic având ca obiectiv supraviețuirea. Conform acestei metode, ratele de deces pentru cei aflați în lotul de studiu sunt egale cu ale celor ce prezintă valori minime ale factorilor de risc. Un important rezultat, după modelul regresional Cox este aprecierea riscului relativ de deces la cei ce prezintă un nivel al factorilor de risc comparabil cu cei cu nivel bazal al acestor factori de risc. Practic, modelul Cox permite identificarea factorilor prognostici semnificativi în condițiile acțiunii simultane a tuturor celorlalți factori.

Aplicarea acestui model de analiză multifactorială a permis identificarea unor așa numite **grupe de risc**.

Aplicarea analizelor multifactoriale

Utilizarea acestor analize a permis identificarea unor subgrupe prognostice în cadrul **aceloraşi stadii de boală, cu o mare importanță terapeutică.**

Scanned with OKEN Scanner

De exemplu, pot fi citate: limfoamele maligne non-hodgkin de înaltă malignitate unde analiza multifactorială a permis elaborarea unui model de factori prognostici cu înaltă semnificaţie.

Astfel, caracteristicile clinice ce sunt independent asociate cu supravieţuirea şi recidiva postterapeutică sunt: vârsta peste 60 ani, statusul de performanţă < 70%, valorile crescute ale LDH, stadiile Ann Arbor III şi IV, prezenţa afectării extraganglionare.

Aceste trăsături au fost încorporate într-un model ce identifică grupele de pacienţi cu riscuri diferite de deces.

Riscul relativ individual pentru deces este determinat prin adăugarea numărului de factori de prognostic adverşi prezenţi la momentul diagnosticului. Se determină riscul relativ de deces în funcţie de grupa de risc în care se încadrează pacientul: risc scăzut, mediu (intermediar) şi nefavorabil (high).

În tumorile testiculare, un indice prognostic similar a fost elaborat în urma evidenţierii prin analiza multifactorială a următoarelor variabile prognostice negative: AFP > 1000ng/ml, HCG > 5000UI/l, LDH > 1,5xN şi prezenţa metastazelor viscerale extrapulmonare.

S-au identificat în baza acestor variabile 3 grupe de risc: risc scăzut-cu 82-89% supravieţuire la 5 ani; risc mediu-cu supravieţuire de 65-75% la 5 ani şi risc nefavorabil (înalt) - cu 40-48% supravieţuire la 5 ani.

În cancerul mamar cu axilă negativă (N_0), identificarea unor subgrupe de risc cu ajutorul factorilor prognostici identificaţi prin analiza multifactorială a permis elucidarea unei dileme terapeutice importante: la care dintre aceste paciente este necesar sau nu un tratament chimioterapic adjuvant. Astfel, factorii de prognostic cu valoare semnificativă negativă la pacientele cu cancere mamare şi axila negativă sunt:

- pacientele cu vârste sub 35 de ani;
- tumori cu dimensiuni de peste 1cm;
- gradul de diferenţiere scăzut (gradul 3-4);
- absenţa receptorilor estrogenici şi progesteronici (ER şi PgR).

Au fost identificate 3 subgrupe de risc: risc scăzut, intermediar şi crescut (cu cel puţin unul din factorii menţionaţi prezenţi) - vezi tabelul 13.1.

Factori	Risc scăzut	Risc intermediar	Risc crescut
Mărimea tumorii	<1cm	1-2cm	>2cm
ER şi PgR	+	+	–
Gradul diferenţierii	1	1-2	2-3
Vârsta	>35ani		<35ani

Tabel 13.1. *Definirea categoriilor de risc la pacientele cu axila negativă*

Din punct de vedere practic, pacienţii din grupa risc crescut prezintă indicaţii pentru tratamentul chimioterapic adjuvant, în timp ce în grupa cu risc intermediar, tratamentul adjuvant este opţional.

La femeile cu axilă pozitivă, în funcţie de numărul de ganglioni invadaţi pacientele se împart în 3 subgrupe:

- 1-3 ganglioni invadaţi;
- > 4 ganglioni invadaţi;
- 8-10 ganglioni invadaţi (cu prognostic nefavorabil).

Tratamentul adjuvant se recomandă la femeile cu cancer mamar cu axilă pozitivă, vârstă < 35 de ani, tumoră > 1cm, grad de diferenţiere 3-4, receptori ER şi PgR negativi.

Scanned with OKEN Scanner

Recent, în cancerele renale avansate (studiu pe 670 de pacienţi), analiza multivariată a identificat 5 factori preterapeutici asociaţi cu o supravieţuire mai scurtă: statusul de performanţă scăzut (IK< 80%), valori crescute ale lacticdehidrogenazei serice (LDH >1,5x valorile normale), nivele scăzute de hemoglobină, prezenţa hipercalcemiei (> 10mg/dl) şi absenţa nefrectomiei prealabile. Media de supravieţuire este de 20 de luni la pacienţii cu 0 factori de risc, de 10 luni la pacienţii cu 1-2 factori prognostici prezenţi şi de 4 luni la cei cu 3 sau mai mulţi factori prognostici prezenţi.

În oncologie, studiul factorilor prognostici îşi asumă un rol important prin încadrarea pacienţilor în diverse subgrupe terapeutice unde tratamentul agresiv, greu tolerat de pacient, nu este necesar iar diminuarea intensităţii tratamentelor determină rezultate similare, cu o diminuare însă a efectelor secundare cu impact asupra calităţii vieţii. Cu alte cuvinte, devine posibil visul oncologilor de pretutindeni de „individualizare" a tratamentelor oncologice.

Analiza factorilor prognostici a permis rezultate remarcabile contribuind la optimizarea indicaţiilor terapeutice şi, indirect, la succesele oncologiei moderne.

Bibliografie selectivă

1. Marty M., Errieau G.- Idees clefs en cancérologie, Sandoz,1991: 63-85.
2. Miron L.- Cancerul de testicul, Editura Polirom, Iaşi, 1999:87-93.
3. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W.- Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma, J. Clin. Oncol. 1999,17(8): 2530-2540.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 14

DECIZIA TERAPEUTICĂ ÎN CANCER

La începutul secolului XXI, cancerul continuă să rămână una dintre cele mai grave probleme cu care se confruntă ştiinţa medicală.

Oncologia a făcut progrese considerabile în înţelegerea etiopatogeniei, biologiei şi tratamentului afecţiunilor maligne.

Aceste progrese, deşi relativ puţin spectaculoase sunt constante şi susceptibile să amelioreze permanent atitudinile terapeutice în majoritatea neoplaziilor. Volumul mare de informaţii impune mereu revizuirea vechilor concepte şi adoptarea de noi conduite terapeutice, susţinute de rezultatele numeroaselor studii clinice întreprinse în numeroase centre oncologice de prestigiu din întreaga lume.

Oncologia clinică modernă a devenit una dintre primele discipline clinice ce a impus pe scară largă şi din ce în ce mai perfecţionat conceptul de organizare a planului de tratament.

Ameliorarea progresivă a fiecărei modalităţi terapeutice, dar mai ales utilizarea lor intr-o strategie terapeutică unitară, a permis pentru numeroase cancere creşterea numărului de vindecări, creşterea supravieţuirii, diminuarea efectelor secundare şi a sechelelor pe termen lung.

Astfel, după De Vita în 1985 contribuţia diverselor metode terapeutice la vindecarea pacienţilor cu cancer era:

- chirurgie 50,5%;
- radioterapie 27,5%;
- chirurgie şi radioterapie 13,8%;
- chimioterapie 2,8%;
- chimioterapie şi alte metode 5,5%.

Asocierea diverselor metode de tratament a apărut din necesitatea evitării cauzelor de eşec specifice fiecărei modalităţi şi ameliorării rezultatelor.

Principiile generale ale deciziei terapeutice în cancere

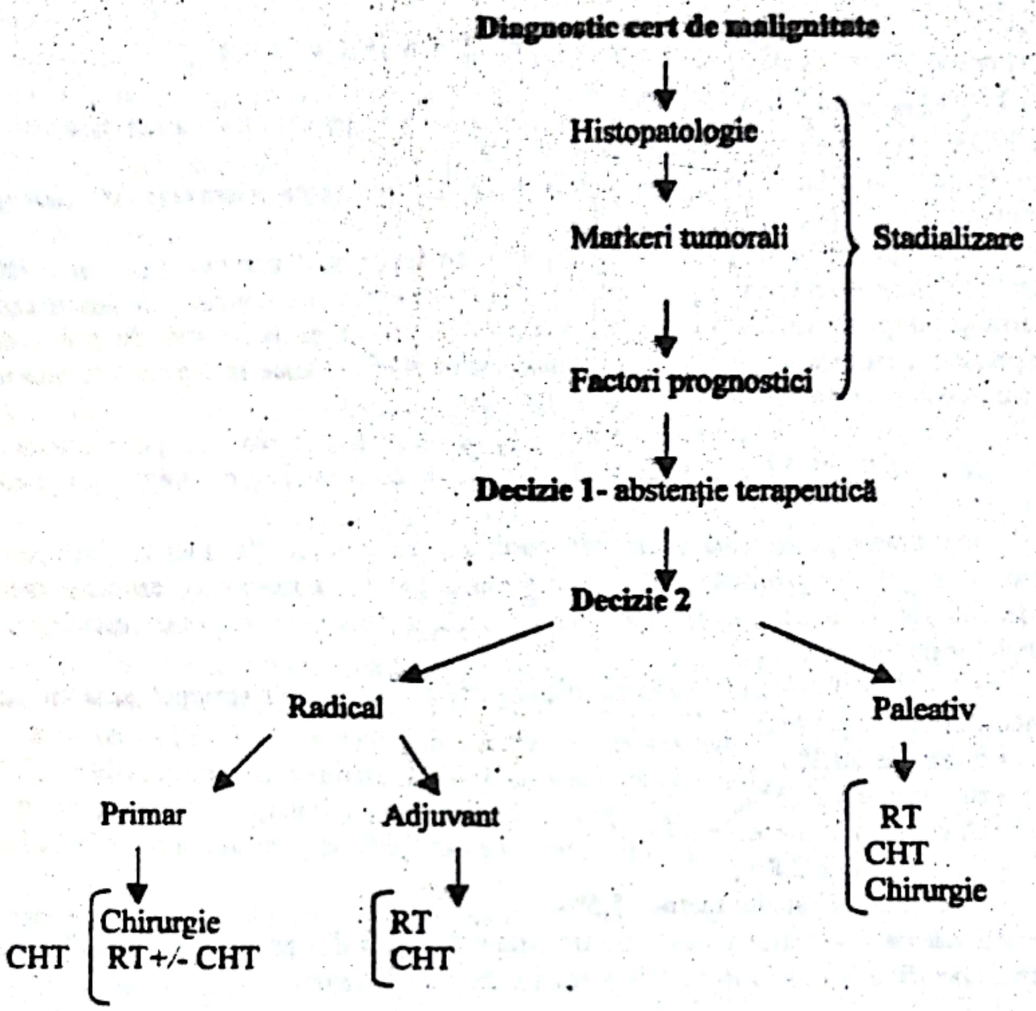
În ciuda diversităţii neoplaziilor, există totuşi câteva principii comune care permit, în funcţie de extensie şi varianta histologică, asocierea judicioasă a diferitelor metode în strategii coerente.

Orice decizie terapeutică în oncologie este precedată de o etapă de bilanţ global, ce urmăreşte să întrunească elementele necesare deciziei terapeutice pe baza datelor furnizate de examenele clinice, biologice şi imagistice (tabel 14.1).

Elementele principale ale deciziei terapeutice sunt concretizate în definirea factorilor prognostici caracteristici fiecărui bolnav. Factorii prognostici privesc tumora malignă (stadiul, varietatea histologică, markerii de agresivitate), pacientul (sexul, vârsta, statusul biologic, boli asociate) şi actul medical (momentul diagnosticului, metode terapeutice efectuate, gradul de dotare şi experienţa oncologică a echipei de terapeuţi).

Cunoaşterea factorilor prognostici permite alegerea unei atitudini terapeutice diferenţiate, în funcţie de *grupa de risc* şi interpretarea în spirit critic a datelor din literatură.

Scanned with OKEN Scanner



RT = radioterapie, CHT = chimioterapie

Tabel 14.1. *Algoritm de decizie terapeutică la pacienții cu cancer*

Ca o regulă generală în oncologie, *prima secvență terapeutică* prezintă o valoare prognostică importantă sub aspectul corectitudinii indicației și a calității tehnice de aplicare. O eroare de evaluare sau de aplicare a primei secvențe terapeutice influențează negativ rezultatul final.

Pentru tumorile localizate, fără diseminare la distanță, se impune aprecierea markerilor de agresivitate (histopatologici și tumorali) cu valoare predictivă asupra potențialului metastatic.

Atunci când potențialul metastatic este scăzut (tumori cu evoluție lentă, bine diferențiate), tratamentele locale, chirurgicale și radioterapice sunt susceptibile de a determina, singure, vindecarea.

Aprecierea markerilor de agresivitate conduce la evaluarea riscului metastatic și la decizia de administrare a terapiilor sistemice (chimio-, hormono-, imunoterapia). Decizia secvenței terapeutice va trebui să țină cont și de efectele secundare asociate în funcție de starea generală și potențialul biologic al pacientului.

Tratamentele oncologice de regulă sunt agresive şi însoţite de efecte secundare imediate şi tardive (sechele şi mutilări). Strategia terapeutică trebuie să reprezinte un echilibru între ceea ce este biologic util şi ceea ce este nociv. În tumorile diseminate, tratamentele iniţiale sunt cele sistemice. În faţa unei tumori chimiorezistente, fără un răspuns terapeutic favorabil. *abstenţia terapeutică* reprezintă o atitudine logică în contextul unei agresivităţi inutile.

Oncologul devine adesea factorul de decizie al diagnosticului şi tratamentului pacientului cu cancer, în cadrul echipei pluridisciplinare.

În acest context sunt necesare următoarele principii (reguli) de management a pacientului cu cancer:

A. Nu se începe niciodată tratamentul oncologic fără un diagnostic histologic.

Primul pas, esenţial în evaluarea pacientului, este de a se stabili cu certitudine dacă acesta are sau nu cancer.

Procedura diagnostică trebuie să fie sigură şi cât mai puţin posibil invazivă. Materialul biologic obţinut trebuie să fie adecvat pentru a efectua un diagnostic de certitudine.

Stabilirea diagnosticului numai pe câteva celule obţinute prin citologie (spălătură bronşică, spută, urină) sau prin puncţia aspirativă cu ac fin impune multă prudenţă !

Diagnosticul histologic este în mod particular important în evaluarea unui pacient care a mai avut un cancer în antecedente şi prezintă un nou simptom sau semn de boală (o leziune osoasă). În această situaţie, este necesar să se documenteze dacă acest nou simptom sau semn este datorat unei recidive, unui cancer nou, diferit de primul, sau este datorat altei afecţiuni neoncologice, intercurente. Determinarea se va face numai pe baza biopsiei.

B. Totdeauna se va proceda la stadializarea exactă a pacientului.

Deşi principiul pare evident, de multe ori clinicianul nu aderă la acesta !

Odată diagnosticul precizat, trebuie întreprinse toate procedurile necesare pentru a determina cât de extinsă este boala neoplazică.

Stadializarea este cel mai bun indicator pentru tratament, dar şi pentru prevenirea complicaţiilor unui tratament ce pot afecta sever calitatea vieţii pacientului.

În procedura de stadializare se va lua în considerare istoria naturală a bolii maligne. De exemplu, sunt neoplazii care nu metastazează decât rar osos: cancerul colo-rectal, limfoamele. În prezenţa durerilor osoase trebuie declanşate investigaţiile de cercetare a scheletului.

Planificare stadială va lua în considerare secvenţa tratamentelor particulare fiecărui stadiu de boală.

Astfel, odată stabilită indicaţia unui tratament sistemic, căutarea altor determinări metastatice nu are relevanţă practică.

Stadiul bolii trebuie înregistrat cu grijă pentru a nu crea situaţii confuze odată cu evoluţia bolii. Aprecierea răspunsului tumoral pe baza măsurătorilor „ţintelor terapeutice" tumorale stabileşte dacă pacientul a fost responsiv la terapia aplicată.

C. Se va recurge, pe cât posibil, la alegerea unei proceduri terapeutice multimodale

Decizia terapeutică ar trebui luată în cadrul unui comitet de decizie din care să facă parte oncologul medical, radioterapeutul, chirurgul oncolog, anatomopatologul (comisia oncologică).

Scanned with OKEN Scanner

În cadrul conferinţelor de decizie se vor analiza pacienţii, caz cu caz, în detaliu.

D. Fiecare decizie terapeutică va fi făcută cu spirit de compasiune pentru pacient şi va respecta calitatea vieţii pacientului.

Impactul tratamentului asupra calităţii vieţii nu trebuie pierdut din vedere.

În general, există tendinţa ca oncologul să supraestimeze durata de supravieţuire a pacienţilor cu un factor de ordinul 3 sau 4 faţă de supravieţuirea reală. Acest optimism influenţează şi selectarea unei anumite decizii terapeutice pentru pacient.

Un foarte bun indicator al deciziei dacă tratamentul poate ajuta cu adevărat pacientul, este aprecierea *status*-ului de performanţă fizic al pacientului.

Statusul de performanţă a fost clar demonstrat a avea o foarte bună corelaţie cu supravieţuirea şi şansa de răspuns la tratament.

Statusul de performanţă va fi apreciat după criteriile scalelor Karnofsky, ECOG – Zubrod sau Southern Oncology Group şi trebuie să fie avut în vedere în determinarea managementului pacientului.

Calitatea vieţii şi durerea pot fi apreciate obiectiv mai dificil, dar există deja criterii de măsurare a acestora ca instrumente de lucru în studiile clinice.

E. Tratamentul administrat iniţial trebuie să fie în doze maxime.

Odată decizia terapeutică luată, tratamentul efectiv trebuie administrat cât mai repede, la intensitatea maximă posibilă.

Relaţia dintre intensitatea dozei şi răspunsul la chimioterapie este bine documentat pentru o serie de neoplasme (limfoame, cancer mamar, testicular, SCLC). Din acest motiv administrarea unui tratament în dozele maxim tolerate într-un interval scurt de timp este un concept important.

F. Necesitatea de a include pacientul într-un studiu clinic

S-a estimat că pe plan mondial numai 3% din pacienţi sunt eligibili în studiile clinice şi efectiv recrutaţi în acestea.

Oncologul este cea mai adecvată persoană pentru a decide care pacienţi pot fi incluşi într-un studiu clinic. Studiile clinice (trialuri) sunt singurele în măsură să aducă răspunsuri la numeroasele întrebări legate de problemele terapeutice ale cancerului. Din acest motiv, acestea trebuie încurajate prin recrutarea de pacienţi.

Un alt concept practic este acela conform căruia, în afara studiilor clinice, tratamentele administrate vor fi cele standard şi nu cele în curs de studiu.

Atitudinea practică curentă constă în aplicarea armonioasă, succesivă sau complementară a diferitelor mijloace terapeutice cu scopul eradicării bolii în stadiile iniţiale, iar în stadiile avansate, prelungirea vieţii cu asigurarea confortului fizic şi psihic al pacientului.

Decizia terapeutică în oncologie se bazează în primul rând pe stadializarea bolii, pe factorii de prognostic particulari fiecărei localizări şi fiecărui pacient în parte.

Abordul pacienţilor cu cancere în stadiile iniţiale

Pacientul care se prezintă la medic cu un neoplasm diagnosticat în stadii precoce va obţine beneficiile unei terapii curative.

Pentru majoritatea pacienţilor, dar în mod particular pentru cei cu o evoluţie limitată a perioadei clinice detectabile a bolii, momentul detecţiei precoce reprezintă şi cea mai bună oportunitate de vindecare a bolii maligne.

Scanned with OKEN Scanner

Primul specialist în cancer care ia contact cu pacientul cu cancer va trebui să procedeze la elaborarea planului terapeutic care, în funcţie de factorii prognostici, să asigure pacientului şansele cele mai mari de vindecare.

1. obţinerea certitudinii bolii canceroase prin examenul histopatologic; 2. stabilirea extensiei reale a cancerului primar; 3. evaluarea extensiei ganglionare şi a existenţei sau nu a bolii metastatice, ţinând cont de istoria naturală a bolii; 4. efectuarea consultului multidisciplinar (comisia de decizie oncologică) în vederea primului abord terapeutic al cancerului; 5. aplicarea primului tratament la intensitatea optimă (multimodal şi maxim); 6. evaluarea categoriei factorilor de risc şi a necesităţii aplicării tratamentului adjuvant, după terapia primară; 7. stabilirea unei scheme de urmărire postterapeutică a pacientului în funcţie de riscul de recidivă al pacientului.

Tabel 14.2. *Abordul pacienţilor cu neoplazii în stadii iniţiale*

Obţinerea evidenţei histopatologice este o condiţie subliniată anterior.

Biopsia cu ac subţire poate servi pentru certificarea diagnosticului în prezenţa malignităţii, dar biopsia excizională este preferabilă.

Tumorile de mici dimensiuni, în stadii incipiente, în funcţie de localizare sau histologie pot fi tratate prin chirurgie sau radioterapie.

Chirurgia

Chirurgia este indicată în cazul tumorilor limitate sau accesibile.

În stadiile tumorale iniţiale (precoce), chirurgia are intenţie terapeutică curativă.

Chirurgia poate fi radicală (exereza de organ) sau limitată la tumoră (tumorectomie, lobectomie). Principiul de bază este acela de a obţine margini de rezecţie tumorală libere (marginile de siguranţă), prin extirparea tumorii şi eventual a ganglionilor regionali, fără diseminarea celulelor neoplazice în cursul intervenţiei.

Chirurgia stadiilor tumorale localizate nu trebuie să rămână un gest izolat ci să se integreze într-o strategie pluridisciplinară.

Radioterapia

Radioterapia se aplică tumorilor radiosensibile pentru obţinerea sterilizării ţesutului tumoral în tumorile localizate. Indicaţiile radioterapiei sunt aceleaşi cu ale chirurgiei, deşi rezultatele sunt discret inferioare celor obţinute prin chirurgie.

Asocierea chirurgiei şi radioterapiei se face în scopul ameliorării controlului local şi a reducerii şanselor de recidive locale.

Prin asociere, aceste două modalităţi terapeutice se completează reciproc: chirurgia îndepărtează centrul tumorii, mai radiorezistent, iar radioterapia acţionează asupra extensiilor tumorale microscopice, inextirpabile, periferice, radiosensibile.

Totodată, această asociere permite evitarea unor intervenţii mutilante, operaţiile conservatorii fiind urmate de radioterapie cu sechele minime (de exemplu tratamentul conservator al cancerului mamar).

Totuşi, în strategia terapeutică globală nu trebuie uitat ca radioterapia este un mijloc terapeutic locoregional şi asocierea cu chirurgia va determina o creştere a controlului local al tumorii prin scăderea ratelor de recidivă locală, dar va influenţa foarte puţin sau deloc supravieţuirea în prezenţa bolii micrometastatice.

Scanned with OKEN Scanner

În ultimele decade, odată cu înţelegerea mai bună a noţiunilor de biologie tumorală şi cu evidenţierea posibilităţilor de metastazare a tumorilor chiar şi cu dimensiuni mici, macroscopice, s-a impus necesitatea de a administra tratamente sistemice şi în formele precoce (stadiile I şi II de boală).

S-a dezvoltat astfel conceptul de chimioterapie adjuvantă, modalitate ce poate asigura vindecarea în neoplasmele mamare, colo-rectale, testiculare, osteosarcoame.

Evaluarea necesităţii de terapie adjuvantă este un timp important al deciziei terapeutice, după gestul iniţial chirurgical curativ.

Indicaţiile de tratament adjuvant rezultă din procedurile de stadializare iniţială dar şi din datele sugerate de examenul histopatologic precum: dimensiunile tumorii, prezenţa metastazelor în ganglionii loco-regionali, prezenţa invaziei tumorale în vasele sanguine şi limfatice, gradul de diferenţiere tumorală, absenţa receptorilor hormonali (în cancerele mamare).

Pentru numeroşi pacienţi în stadii foarte precoce, se obţin rezultate favorabile pe termen lung după tratamentul primar, riscul de recidivă fiind extrem de scăzut şi valoarea terapiei adjuvante neglijabilă.

Beneficiile terapiei adjuvante sunt adesea extrem de subtile şi necesită studii pe scară largă, cu durata de urmărire de mai mulţi ani (ex. 10-20 ani, în cancerul mamar) pentru a afirma un beneficiu.

Cancerul mamar
Carcinoamele colo-rectale
Osteosarcoamele osteogenice

Tabel 14.3. *Cancerele pentru care terapia adjuvantă prelungeşte supravieţuirea*

În general, terapia adjuvantă trebuie propusă în două circumstanţe:

- când riscul de recidivă depăşeşte pe acela de deces sau al efectelor secundare pe termen lung;
- în localizările maligne pentru care studiile mari, randomizate (cer urmărire suficientă în timp a rezultatelor), demonstrează fără echivoc că terapia adjuvantă ameliorează semnificativ statistic supravieţuirea generală, supravieţuirea fără boală şi scade riscul de recidivă.

Cancerul mamar;
Cancerul bronhopulmonar non-microcelular;
Melanomul malign;
Cancerele sferei ORL;
Cancerele gastro-intestinale;
Cancerele genito-urinare masculine şi feminine.

Tabel 14.4. *Cancerele pentru care invazia ganglionilor regionali reprezintă factor de prognostic şi de decizie terapeutică.*

Prezenţa factorilor prognostici histopatologici, biochimici sau biologici agravanţi pentru riscul de recidivă loco-regională sau metastatică indică necesitatea unui tratament adjuvant (radio-, chimio-, hormonoterapic).

O condiţie obligatorie a tratamentelor adjuvante este aplicarea acestora imediat după evidenţierea factorilor de risc, pentru a acţiona asupra diseminărilor microscopice, când eficacitatea terapiei citotoxice este crescută.

Scanned with OKEN Scanner

Abordul pacienţilor cu cancere local – avansate

Cancerul local-avansat se referă la un stadiu evoluat de extensie tumorală în organul de origine sau evoluţia sa în vecinătate prin extensie directă la organele din jur sau pe calea drenajului local spre ganglionii limfatici regionali.

Cancerul avansat poate fi o componentă evolutivă a oricărui pacient în timp.

Stadiul local-avansat reflectă faptul ca boala este incurabilă şi poate conduce la deces. Acest fapt nu trebuie să demobilizeze în aplicarea unui tratament agresiv al bolii.

Motivarea unui tratament agresiv de la începutul diagnosticului este justificată de următoarele argumente:

a. cancerele care sunt vindecabile în stadiile avansate sau metastatice sunt puţine (cancerul testicular, coriocarcinomul, boala Hodgkin, limfoamele non hodgkiniene de malignitate înaltă).

b. datele publicate privind rezultatele tratamentelor sau istoria naturală a cancerelor avansate sugerează o supravieţuire la 2-5 ani scăzută, dar distribuţia supravieţuirii poate fi foarte largă, ceea ce presupune că o serie de pacienţi vor beneficia de o supravieţuire lungă, cu durată considerabilă de boală asimptomatică.

c. deşi statisticile terapeutice pot sugera nivele reduse de răspuns pentru protocoalele terapeutice aplicate (răspuns foarte scurt, diferenţe nesemnificative de supravieţuire) pacienţii sunt doritori de tratament şi acceptă un beneficiu pe termen scurt.

d. uneori, identificarea unui subgrup care va răspunde la tratament conferă un beneficiu net ce nu poate fi obţinut decât numai după tratamentul agresiv.

e. în ciuda bolii avansate sau a metastazelor, tratarea bolii poate crea oportunităţile unor supravieţuiri fără boală sau o ameliorare a calităţii vieţii.

Abordul pacientului cu boală avansată va parcurge etapele prezentate în tabelul 14.5 care pot creşte probabilitatea unei supravieţuiri mai lungi şi a unei ameliorări a calităţii vieţii.

1. obţinerea confirmării histologice a primei recidive a cancerului sau a oricărei recidive, survenite după orice interval de timp;
2. la momentul recidivei se va proceda la restadializare, prin proceduri neinvazive, a tuturor sediilor cu boală simptomatică şi a celor cu probabilitate crescută de a prezenta metastaze;
3. se va trata activ şi complet orice cancer avansat, indiferent de datele rezultatelor statistice. Se va cere şi o altă opinie despre conduita terapeutică.

Tabelul 14.5. *Abordarea pacientului cu cancer avansat.*

Cunoaşterea evoluţiei naturale a tumorii permite diferenţierea între tumorile cu evoluţie pur loco-regională care pot fi tratate prin metodele loco-regionale (chirurgie, radioterapie) şi tumorile cu evoluţie la distanţă ce necesită tratamente sistemice.

Tratamentele asociate, radiochirurgicale, sunt indicate în prezenţa factorilor de risc pentru recidivele locale.

Acest tratament asociat poate asigura un control local bun dar riscul metastazelor creşte proporţional cu stadiul bolii.

Chimioterapia cu acţiune sistemică asigură o eficacitate maximă.

Cunoaşterea istoriei naturale a subtipului histologic, a gradului de diferenţiere poate furniza indicaţii despre chimiosensibilitatea tumorii.

În formele local-avansate de boală, actul terapeutic loco-regional are o importanţă redusă asupra supravieţuirii.

Scanned with OKEN Scanner

În tumorile chimiosensibile, secvenţele terapeutice vor cuprinde chimioterapia neoadjuvantă, urmată de chirurgie (cancerele mamare, osteosarcoame şi limfoame).

Există localizări pentru care, chiar şi în stadiile avansate, tratamentul primar va fi şi cel chirurgical: cancerele renale, ovariene, rectale, gastrice, după care se vor aplica chimioterapia postoperatorie şi radioterapia. Experienţa a demonstrat că în cazul cancerelor chimiosensibile, chimioterapia numită „de inducţie" determină nu numai reducerea incidenţei metastazelor dar influenţează şi evoluţia loco-regională, prin reducerea volumului tumoral şi a extensiilor ganglionare regionale.

Eficacitatea loco-regională a chimioterapiei poate determina în numeroase cazuri, modificarea tratamentului loco-regional permiţând tratamente conservatorii nemutilante, ce nu ar fi fost posibile anterior.

După chimioterapia de inducţie se poate propune chirurgia şi ulterior radioterapia, chimioterapie de linia a doua sau hormonoterapia. Rezultate bune sunt actual obţinute în cancerele avansate din sfera ORL, mamar, pulmonar, vezică urinară, osteosarcoame.

Asocierea chimio-radioterapie a devenit frecventă pentru multe tumori solide avansate loco-regional cu risc crescut de recidive locale şi diseminări la distanţă.

Asocierea celor două modalităţi terapeutice are ca scop ameliorarea controlului local şi ameliorarea supravieţuirii prin reducerea metastazelor la distanţă fără creşterea concomitentă a toxicităţii.

Chimioterapia permite ameliorarea aportului sanguin prin reducerea masei tumorale, determinând o reoxigenare celulară şi deci o mai bună radiosensibilitate a celulelor tumorale.

Chimioterapia poate influenţa deci pozitiv iradierea prin reducerea proliferării celulare şi modificarea cineticii tumorale, sincronizând celulele într-o fază mai radiosensibilă a ciclului celular.

Radioterapia poate ameliora răspunsul celular la agenţii citostatici prin reducerea masei tumorale, ameliorând aportul sanguin, favorizând accesul citostaticului la nivelul tumorii.

Modalităţile de aplicare a asocierii chimio-radioterapie sunt:

- administrarea secvenţială (una după alta);
- administrarea alternativă (intercalarea radioterapiei între ciclurile de chimioterapie);
- administrarea concomitentă (în acelaşi timp), de exemplu în cancerul ORL unde se mizează şi pe efectul radiosensibilizant al unor citostatice.

Abordul cancerelor metastatice

Un pacient este diagnosticat cu stadiul metastatic când bilanţul preterapeutic evidenţiază prezenţa metastazelor în unul sau mai multe viscere.

În această categorie sunt incluşi şi cei trataţi şi vindecaţi local, la care au survenit după un interval de timp metastazele la distanţă.

O situaţie particulară o reprezintă diagnosticarea metastazelor fără ca toate mijloacele clinice, biologice şi imagistice angajate să reuşească să precizeze punctul de plecare (10-20% din pacienţi).

În aceste situaţii, când este diagnosticată boala generalizată, prognosticul este puţin legat de tratamentul tumorii primare.

În principiu, prezenţa metastazelor semnifică un prognostic rezervat, boala este incurabilă şi media de supravieţuire nu depăşeşte 7-12 luni. Aceasta nu este o regulă absolută.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentele actuale citostatice au determinat modificarea istoriei naturale a unor cancere în stadiul metastatic, precum limfoamele Hodgkin sau non-Hodgkin de malignitate înaltă şi a altor tumori precum: nefroblastom, coriocarcinom placentar sau tumorile testiculare.

În general, pacienţii cu boală metastatică constituie un grup heterogen, cu prognostic diferit, în cadrul căruia terapia sistemică poate obţine rezultate favorabile.

Pentru toate neoplaziile, pacienţii cu stare generală bună (IK > 70% sau PS=0-1), cu metastaze osoase şi pulmonare ar constitui subgrupa de prognostic favorabil (mai ales în cancerele testiculare, coriocarcinom, cancere mamare).

Pacienţii cu stare depreciată (IK< 70%), cu metastaze viscerale (hepatice, cerebrale) constituie grupa de prognostic nefavorabil, pentru care aplicarea unei terapii agresive este contraindicată.

Chimioterapia

Chimioterapia (CHT) poate fi curativă într-un număr redus de cazuri cu boală metastatică (tumori germinale testiculare, coriocarcinom, limfoame).

Cel mai frecvent, CHT este paleativă, obţinând remisiunea sau stabilizarea evoluţiei bolii. Un status de „boală staţionară" (BS) poate fi un rezultat terapeutic convenabil în grupa de prognostic nefavorabil. Chimioterapia poate determina şi un efect antalgic asupra metastazelor osoase sau hepatice.

Astfel, fiecare caz în parte trebuie cântărit cu grijă, beneficiul terapeutic potenţial contrabalansând toxicitatea tratamentului. Oncologii medicali, aşa cum s-a arătat, tind să supraestimeze rezultatele unei chimioterapii agresive.

În general, în boala metastatică, dacă după două cure de chimioterapie nu se obţine un rezultat obiectiv, se renunţă la chimioterapie.

În cazul unui răspuns favorabil, se va continua chimioterapia până la obţinerea răspunsului obiectiv maxim, după care se va sista. Nu se recomandă chimioterapia „de întreţinere".

Hormonoterapia

Indicaţiile hormonoterapiei se limitează la tumorile hormonodependente (în practica clinică, cancerele mamare şi prostatice).

În cancerele mamare metastazele cutanate şi osoase sunt susceptibile de a prezenta receptori hormonali pozitivi şi deci de a reacţiona la tratamentele hormonale.

Cancerele de prostată cu metastaze osoase sunt în general responsive la manevrele hormonale supresive (castrarea chirurgicală sau chimică cu compuşi LH-RH) sau aditivă (cu estrogeni de sinteză, antiandrogeni steroidieni sau nesteroidieni).

Chirurgia

În stadiul metastatic, atunci când este necesară, chirurgia tumorii primare trebuie să fie cât mai puţin mutilantă vizând, în primul rând intenţia paleativă (ex. derivaţii digestive sau urinare). Chirurgia metastazelor este indicată în situaţii particulare: metastazele osoase osteolitice (intervenţie de consolidare); metastazectomia (hepatică, pulmonară sau cerebrală), în cazul metastazei unice, poate constitui o eventualitate.

Radioterapia

Este o modalitate terapeutică paliativă în controlul simptomelor precum durerea, hemoragia. Iradierea metastazelor osoase este indicată datorită efectului antalgic. Metastazele hepatice dureroase pot beneficia de iradiere.

Scanned with OKEN Scanner

Oncologia a devenit o specialitate multidisciplinară în care opţiunile terapeutice, ce cuprind mai multe modalităţi, sunt susceptibile de a obţine rezultate favorabile la un număr din ce în ce mai mare de bolnavi cu cancer.

Reabilitarea bolnavilor de cancer

Cancerul este o boală care, prin ea însăşi şi prin tratamentul ei, produce multiple efecte fizice şi psihoemoţionale, uneori invalidante.

Obiectivele readaptării sunt:

- Încurajarea unei atitudini pozitive faţă de pacientul cu cancer, explicând posibilităţile terapeutice în funcţie de psihologia personală a bolnavului.
- Încurajarea autonomiei pacientului şi includerea lui în procesul decizional privind diagnosticul şi tratamentul.
- Facilitarea unor posibilităţi terapeutice complexe moderne, în echipă şi răspândirea acestora în corpul medical, dar şi în rândul pacienţilor şi familiilor acestora.
- Încurajarea educaţiei prin mass media a publicului şi foştilor bolnavi care să-şi formeze grupe de autoajutor.

Reabilitarea trebuie să ajute bolnavul să-şi menţină potenţialul fizic, psihic, social în limitele induse de boală şi de efectele planului terapeutic; aceasta începe precoce, din momentul diagnosticului şi continuă fără întrerupere.

Bibliografie selectivă:

1. Geoffrey W. – Clinical Oncology. Applton & Lange, Norwalk Connecticut 1993, 29-90.
2. Marty M, Errieu G. –Idees clefs en cancérologie, Sandoz, Paris, 1991, 147-160.
3. Neal J.A., Hoskin P.J.- Clinical Oncology, Basic Principles and Practice, 2th-edition, Arnold, 1997,16.
4. Prietsman TJ.- Cancer chemotherapy: an introduction, 3th edition, Springer-Verlag. London, 1989.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 15

PRINCIPIILE TRAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN ONCOLOGIE

Rolul chirurgiei în oncologie

Chirurgia reprezintă cel mai vechi tratament al cancerelor, care până în urmă cu câteva decenii a fost singurul. În ultima decadă se asistă la o evoluţie continuă a alternativelor terapeutice la tratamentul chirurgical. Astfel, radiologia intervenţională, endoscopia terapeutică, radioterapia şi chimioterapia oferă opţiuni potenţial mai puţin invazive ce realizează o bună paleaţie a simptomelor determinate de tumoră. De asemenea, progresele în tehnicile chirurgicale şi o înţelegere mai complexă a biologiei tumorale au permis evoluţia strategiilor terapeutice chirurgicale în cancer.

Tratamentul chirurgical continuă să ofere singura speranţă de vindecare la majoritatea pacienţilor cu tumori solide maligne. De asemenea, intervenţia chirurgicală poate oferi o paleaţie optimă la pacienţii cu boală malignă avansată. Chirurgia rămâne tratamentul de elecţie în cancerele pentru care nu există alternative mai eficace şi mai sigure.

În lumina acestor date, obiectivele chirurgiei în cancere sunt:

1. tratarea unor leziuni cu un înalt potenţial de transformare malignă – chirurgia cu scop profilactic;
2. stabilirea diagnosticului de certitudine a bolii şi a tipului histologic de malignitate: rol diagnostic;
3. stadializarea neoplaziei prin determinarea extensiei reale a bolii – rol în stadializare;
4. tratamentul major al tumorilor maligne:
   a. cu intenţie de radicalitate oncologică, în boala localizată sau cu extensie locoregională;
   b. în scop citoreductiv în formele avansate;
   c. în scop paleativ, pentru combaterea unor simptome grave ce pericliteză viaţa pacienţilor, vizând ameliorarea calităţii vieţii.
5. tratamentul recidivelor tumorale şi rezecţia metastazelor;
6. cu intenţie de control (second look) sau de screening terapeutic;
7. în scop de reconstrucţie a defectelor anatomice după terapia curativă.

Tratamentul chirurgical prezintă o singură contraindicaţie absolută: neoplasmele în puseu evolutiv. În aceste cancere trebuie aplicate metodele terapeutice capabile să diminueze faza acută a bolii maligne pentru realizarea unei intervenţii chirurgicale ulterioare.

Rolul profilactic al chirurgiei

Rezultatele dezamăgitoare ale chirurgiei în tumorile maligne în stadii avansate, la momentul diagnosticului, au impus eforturi de identificare a leziunilor cu potenţial de progresie spre malignitate. Chirurgii oncologi trebuie să fie educaţi în spiritul recunoaşterii leziunilor ce prezintă un risc crescut de evoluţie spre tumori maligne.

Atunci când aceste anomalii sunt descoperite trebuie aplicată chirurgia profilactică ce poate preveni dezvoltarea ulterioară a malignităţii, cu prognostic vital.

Situaţiile în care chirurgia poate juca un rol profilactic sunt:

criptorhidia – asociată cu un risc crescut de cancer testicular ce poate fi prevenit prin efectuarea orhiopexiei la vârste cât mai precoce.

polipoza colonului, colita ulcerativă şi sindromul familial Linch II sunt asociate cu risc crescut de cancer de colon.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 15

PRINCIPIILE TRAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN ONCOLOGIE

Rolul chirurgiei în oncologie

Chirurgia reprezintă cel mai vechi tratament al cancerelor, care până în urmă cu câteva decenii a fost singurul. În ultima decadă se asistă la o evoluţie continuă a alternativelor terapeutice la tratamentul chirurgical. Astfel, radiologia intervenţională, endoscopia terapeutică, radioterapia şi chimioterapia oferă opţiuni potenţial mai puţin invazive ce realizează o bună paleaţie a simptomelor determinate de tumoră. De asemenea, progresele în tehnicile chirurgicale şi o înţelegere mai complexă a biologiei tumorale au permis evoluţia strategiilor terapeutice chirurgicale în cancer.

Tratamentul chirurgical continuă să ofere singura speranţă de vindecare la majoritatea pacienţilor cu tumori solide maligne. De asemenea, intervenţia chirurgicală poate oferi o paleaţie optimă la pacienţii cu boală malignă avansată. Chirurgia rămâne tratamentul de elecţie în cancerele pentru care nu există alternative mai eficace şi mai sigure.

În lumina acestor date, obiectivele chirurgiei în cancere sunt:

1. tratarea unor leziuni cu un înalt potenţial de transformare malignă – chirurgia cu scop profilactic;
2. stabilirea diagnosticului de certitudine a bolii şi a tipului histologic de malignitate: rol diagnostic;
3. stadializarea neoplaziei prin determinarea extensiei reale a bolii – rol în stadializare;
4. tratamentul major al tumorilor maligne:
   a. cu intenţie de radicalitate oncologică, în boala localizată sau cu extensie locoregională;
   b. în scop citoreductiv în formele avansate;
   c. în scop paleativ, pentru combaterea unor simptome grave ce pericliteză viaţa pacienţilor, vizând ameliorarea calităţii vieţii.
5. tratamentul recidivelor tumorale şi rezecţia metastazelor;
6. cu intenţie de control (second look) sau de screening terapeutic;
7. în scop de reconstrucţie a defectelor anatomice după terapia curativă.

Tratamentul chirurgical prezintă o singură contraindicaţie absolută: neoplasmele în puseu evolutiv. În aceste cancere trebuie aplicate metodele terapeutice capabile să diminueze faza acută a bolii maligne pentru realizarea unei intervenţii chirurgicale ulterioare.

Rolul profilactic al chirurgiei

Rezultatele dezamăgitoare ale chirurgiei în tumorile maligne în stadii avansate, la momentul diagnosticului, au impus eforturi de identificare a leziunilor cu potenţial de progresie spre malignitate. Chirurgii oncologi trebuie să fie educaţi în spiritul recunoaşterii leziunilor ce prezintă un risc crescut de evoluţie spre tumori maligne.

Atunci când aceste anomalii sunt descoperite trebuie aplicată chirurgia profilactică ce poate preveni dezvoltarea ulterioară a malignităţii, cu prognostic vital.

Situaţiile în care chirurgia poate juca un rol profilactic sunt:

criptorhidia – asociată cu un risc crescut de cancer testicular ce poate fi prevenit prin efectuarea orhiopexiei la vârste cât mai precoce.

polipoza colonului, colita ulcerativă şi sindromul familial Linch II sunt asociate cu risc crescut de cancer de colon.

Scanned with OKEN Scanner

Colectomia profilactică este tratamentul indicat în cadrul polipozei colonice şi a colitei ulcerative. Pacienţii cu risc familial crescut vor fi urmăriţi periodic. La cea mai mică suspiciune de evoluţie spre malignitate vor fi supuşi colectomiei profilactice.

- carcinomul mamar – existenţa pacienţilor cu risc crescut de cancer mamar, antecedentele heredo-colaterale de cancere mamare, prezenţa unui cancer în antecedente, prezenţa leziunilor de carcinom lobular *in situ*, pot sugera alternativa terapeutică profilactică a mastectomiei bilaterale la femeile care o acceptă.

Leziunile displazice mamare de tipul *hiperplaziei ductale atipice* impun o urmărire riguroasă şi un tratament chirurgical corespunzător până la mastectomia profilactică.

- cancerul ovarian familial; incidenţa familială a cancerelor ovariene, mamare şi cele de colon şi endometru pot sugera posibilitatea unei ovarectomii bilaterale profilactice la femeile în postmenopauză, cu prezenţa acestor factori de risc.
- carcinomul cervical – studiile au dovedit posibilitatea de progresie a unor leziuni inflamatorii de col uterin (cervicite cronice) spre un carcinom invaziv.

Depistarea prin screening de masă a leziunilor discariotice (frotiu clasa III) impun tratamentul chirurgical.

- cancerul esofagian; metaplazia cilindrică a esofagului distal este corelată cu dezvoltarea displaziei şi a carcinomului esofagian.

Pacienţii cu leziuni metaplazice esofagiene pot fi monitorizaţi prin endoscopii seriate cu prelevări bioptice multiple. Dezvoltarea carcinomului *in situ* poate impune o esofago-gastrectomie polară superioară.

- cancerele tiroidiene medulare (parafoliculare); acestea ar putea fi evitate prin tratamentul chirurgical al hiperplaziei celulelor parafoliculare diagnosticate la persoanele cu risc familial.

Rol diagnostic al chirurgiei

Rolul diagnostic al chirurgiei este major şi constă din obţinerea de ţesut tumoral în vederea examenului histologic. Examenul histopatologic este singurul care conferă certitudinea diagnostică de malignitate, fapt ce face ca procedurile bioptice să necesite, de multe ori, intervenţia chirurgului.

Există mai multe metode prin care se pot obţine ţesuturi suspecte pentru examenul histopatologic incluzând: biopsia aspirativă, biopsiile incizionale şi cele excizionale.

a) Puncţia biopsie cu ac subţire (fine needle aspiration biopsy-FNAB) presupune introducerea unui ac subţire la nivelul ţesutului suspect şi aspirarea materialului pentru examenul histologic. Este cea mai simplă metodă diagnostică şi este uşor de efectuat. Aceasta implică aspirarea de celule şi fragmente tisulare.

Puncţia aspirativă are o valoare crescută numai în prezenţa unui rezultat pozitiv şi nu exclude prezenţa malignităţii în caz de rezultat negativ.

Analiza citologică a materialului poate reprezenta o tentativă diagnostică şi nu exclude posibilitatea unei biopsii excizionale în cazurile cu rezultat negativ la puncţia-citologie.

Cu toate acestea, rezecţiile chirurgicale majore nu trebuie întreprinse numai pe baza unei biopsii aspirative.

b) Puncţia-biopsie cu ac gros presupune obţinerea unui nucleu tisular prin introducerea unui ac special cu lumen mai mare pentru efectuarea prelevării ţesuturilor prin puncţie bioptică: Vim-Silverman, Tru Cut sau High Speed Drill.

Această posibilitate de prelevare tisulară se poate utiliza pentru diagnosticul tumorilor suspecte ale sânului, prostatei, uterului, sfera ORL, ficat, os şi ţesut moale, vezică urinară, cavitate peritoneală.

Scanned with OKEN Scanner

Cantitatea de material tisular prelevat pe ac gros este suficientă pentru diagnosticul histologic al majorității tipurilor tumorale.

c) Biopsia incizională

Presupune extirparea unui fragment tumoral (sub formă de pană) pentru examenul histo-patologic la parafină. Biopsia incizională este adesea necesară pentru diagnosticul maselor tumorale mari, care reclamă proceduri chirurgicale majore chiar pentru excizia locală. Biopsia incizională este adesea de preferat pentru diagnosticul tumorilor de părți moi și al sarcoamelor osoase.

Biopsia incizională este indicată și pentru formațiunile tumorale subcutanate profunde sau musculare atunci când puncția aspirativă cu ac fin sau puncția bioptică este insuficientă pentru stabilirea diagnosticului.

Tratamentul cancerelor mucoaselor viscerale nu poate fi inițiat decât după o biopsie incizională. Se vor lua măsuri de precauție speciale pentru evitarea contaminării țesuturilor înconjurătoare în momentul prelevării biopsiei.

Incizia impusă de biopsia incizională trebuie efectuată astfel încât o intervenție chirurgicală ulterioară să ridice „în bloc" cicatricea postrezecție, datorită riscului de diseminare tumorală de-a lungul traiectului incizional.

Biopsia incizională suferă de același dezavantaj ca acela al puncției aspirative cu ac fin sau al puncțiilor bioptice: porțiunea extirpată poate să nu fie reprezentativă pentru întreg țesutul implicat, astfel încât biopsia nu exclude prezența cancerului în masa tumorală restantă.

d) Biopsia excizională

Presupune îndepărtarea completă a formațiunii tumorale suspecte, astfel încât marginile de rezecție să fie în țesut sănătos.

Biopsia excizională este posibilă când tumora are dimensiuni de 2-3cm putând fi extirpată astfel încât să nu interfere cu excizia largă impusă de intervenția chirurgicală definitivă. Biopsia excizională se realizează în sala de operație și oferă material suficient pentru diagnosticul histopatologic și evaluarea markerilor histopatologici.

Biopsia excizională este de preferat celei incizionale, când este posibil, deoarece extirparea întregii zone asigură țesut suficient pentru examenul anatomo-patologic.

Alegerea procedeului diagnostic este dictat de:

- condițiile anatomice;
- biologia tumorii;
- necesitățile anatomo-patologului.

Următoarele principii trebuie să stea la baza tuturor biopsiilor chirurgicale:

- locul biopsiei trebuie ales astfel încât cicatricea ulterioară să poată fi înlăturată printr-o procedură chirurgicală definitivă. Locul biopsiei este extrem de important, în general acesta trebuie orientat longitudinal pentru a se obține o sutură optimă.
- țesutul extirpat trebuie să fie reprezentativ pentru întreaga leziune, implicând și prelevarea mai multor mostre atunci când se impune.
- evitarea zonelor hemoragice necrotice sau cert infectate în momentul selectării locului biopsiei.
- manipularea atentă a formațiunii tumorale pentru preîntâmpinarea contaminării țesuturilor sănătoase (pensarea pediculilor vasculari, schimbarea câmpurilor).
- includerea în limitele de rezecție și a unor margini de țesut sănătos sau a țesutului de la baza leziunii în cazul biopsierii unor leziuni polipoide sau proliferative.
- biopsia unei tumori profunde impune evitarea posibilității de implantare directă a celulelor maligne eliberate din țesutul tumoral.

Scanned with OKEN Scanner

- biopsiile repetate la nivelul aceleaşi leziuni trebuie evitate; se va face tot efortul de a obţine material adecvat după prima prelevare bioptică.

Chirurgia joacă de asemenea un rol diagnostic al unor alte leziuni suspecte, la pacienţii cu cancer (biopsierea unor leziuni necanceroase).

Rol de stadializare (bilanţ preterapeutic)

Actul chirurgical deţine un rol important în stadializarea bolii neoplazice.

Definirea precisă a extensiei reale a bolii maligne constituie a doua etapă obligatorie după cea diagnostică.

Exemple ale rolului chirurgiei în stadializarea neoplasmelor sunt:

- laparotomia exploratorie pentru identificarea şi inventarierea leziunilor metastatice; exemplul cel mai bun îl reprezintă cancerul ovarian unde chirurgia iniţială ca mijloc de stadializare este structurată în timpi, bine codificaţi, cu recoltarea biopsiilor multiple de pe faţa abdominală a diafragmului şi spaţiile parieto-colice.
- biopsierea ganglionilor loco-regionali în cancerele de sân, colon, testicul, vezică urinară, cu intenţie în primul rând prognostică.

De exemplu, statusul ganglionilor axilari în cancerul mamar reprezintă cel mai important factor prognostic după stadiul bolii, la femeile în premenopauză.

Laparotomia exploratorie pentru biopsierea ganglionilor celiaci este utilă în stadializarea cancerului esofagian şi implicit în stabilirea oportunităţii esofagotomiei la pacienţii cu cancere esofagiene.

Laparotomia exploratorie face parte din bilanţul limfoamelor şi permite marcarea zonelor care trebuie iradiate.

Diferite metode de biopsie sunt utile pentru confirmarea diagnosticului şi pentru stadializarea bolii neoplazice şi se pot realiza în neoplaziile viscerelor toracice sau abdomino-pelvine, atât prin tehnicile clasice (toracotomie, laparotomie) cât şi prin tehnicile minim- invazive (toracoscopie), laparoscopie etc.

Chirurgia de bilanţ are ca scop principal aprecierea stadiului evolutiv şi a extensiei bolii, în vederea deciziei terapeutice.

Aceasta poate fi utilă în evaluarea rezultatelor chimioterapiei (reintervenţiile exploratorii tip second look în cancerul ovarian).

Rolul terapeutic al chirurgiei

Chirurgia rămâne mijlocul terapeutic cel mai important în vindecarea cancerelor. Această afirmaţie este însă valabilă numai pentru tumorile limitate la organul de origine. Din nefericire, circa 70% din pacienţi se prezintă cu micrometastaze în afara sediului de origine. Extensia bolii neoplazice prin afectare ganglionară locoregională este un indicator al prezenţei bolii micrometastatice nedectabile. În aceste situaţii chirurgia nu mai poate obţine singură vindecarea, fiind necesară asocierea altor proceduri terapeutice adjuvante.

Rolul terapeutic al chirurgiei în cancere este unul esenţial şi poate fi:

A. tratamentul curativ, radical al tumorilor primare, singură sau în asociaţie cu alte proceduri terapeutice adjuvante;
B. scop cito-reductiv, în formele avansate (de reducere a masei tumorale);
C. paleativ, pentru combaterea unor simptome acute (urgenţe oncologice);
D. rezecţia chirurgicală a metastazelor;
E. de bilanţ postterapeutic;
F. scop de reconstrucţie şi reabilitare.

Scanned with OKEN Scanner

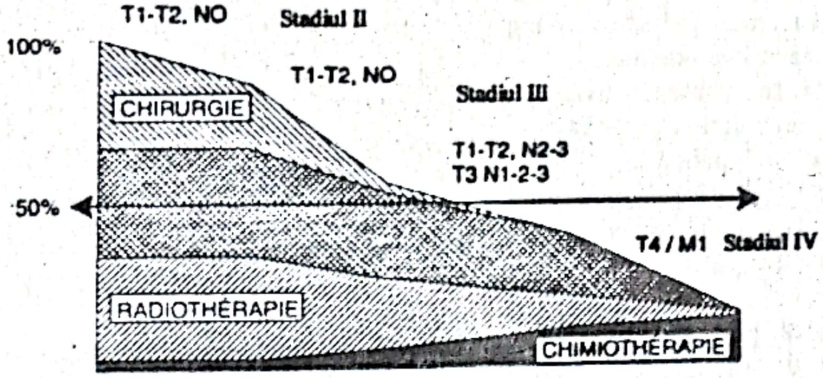


Figura 15.1. *Indicaţiile, performanţele chirurgiei, radioterapiei şi chimioterapiei*

A. Chirurgia radicală a tumorii primare

Chirurgul care abordează o tumoră malignă este confruntat cu 3 probleme majore:

- identificarea acelui stadiu de boală la cei ce pot fi vindecaţi numai prin tratamentul local;
- dezvoltarea şi selectarea tratamentului local luând în considerare morbiditatea terapeutică şi calitatea vieţii;
- aplicarea acelor tratamente adjuvante pentru creşterea controlului local şi combaterea bolii metastatice.

Selectarea terapiei adecvate a unui cancer variază în funcţie de pacient, de sediul tumorii şi de experienţa chirurgului.

În cele mai multe situaţii, alegerea terapiei chirurgicale definitive presupune posibilităţi de obţinere de limite tisulare adecvate, suficient de sigure pentru terapia locală. Din punct de vedere al extensiei, intervenţiile chirurgicale sunt largi (extinse) sau limitate (conservatorii).

Rezecţiile locale largi, în care formaţiunea tumorală este extirpată în ţesut normal până la o limită de securitate oncologică, pot reprezenta mijlocul terapeutic adecvat pentru neoplasmele cu ritm lent de creştere, grad de diferenţiere înalt, fără metastaze în ganglionii regionali.

Extensia intervenţiei va fi aleasă cu mare atenţie pentru a obţine margini de siguranţă în ţesut sănătos, problema sechelelor postoperatorii rămânând în plan secundar.

Definirea acestei margini va fi în funcţie de biologia tumorală, gradul de diferenţiere tumorală şi localizarea anatomică.

Dacă limita de rezecţie în ţesut sănătos nu este confirmată de examenul histopatologic (absenţa marginilor libere tumorale) atunci trebuie luate în discuţie opţiunile postoperatorii precum:

- supravegherea clinică;
- reintervenţia ulterioară;
- chimioterapia adjuvantă sau radioterapia.

Principalele intervenţii radicale curent utilizate în oncologie sunt:

- laringectomia şi faringo-laringectomia;
- mastectomia radicală sau modificată;
- lobectomia sau pneumectomia cu evidare ganglionară;
- esofagectomia cu esofagoplastie;

Scanned with OKEN Scanner

- gastrectomia totală şi duodenopancreatectomia;
- hemicolectomia dreaptă sau stângă;
- rezecţia anterioară de rect;
- amputaţia abdominoperineală;
- cistectomia radicală cu derivaţie;
- prostatectomia radicală:
- histerectomia radicală cu anexectomie bilaterală;
- vulvectomia cu evidare (excizie) ganglionară inghinală.

Această enumerare nu este completă, dar multe dintre aceste intervenţii chirurgicale sunt mutilante şi însoţite de sechele severe.

Din acest motiv, deşi radicalitatea amplă rămâne scopul major în orice situaţie, conceptul său este astăzi mai elastic, adică presupune luarea în calcul a riscului complicaţiilor mai curând decât a consideraţiilor oncologice.

Tendinţa actuală este de evoluţie spre o chirurgie mai limitată şi chiar conservatorie, în anumite situaţii bine precizate, ţinând cont de posibilităţile altor modalităţi terapeutice disponibile după actul chirurgical, susceptibile să amelioreze supravieţuirile pe termen lung. Conceptul tratamentului conservator este posibil numai prin integrarea de la început a gestului chirurgical într-o strategie globală ce asociază radio- şi chimioterapia.

B. Rezecţia radicală cu limfadenectomie loco-regională de necesitate

Când boala malignă este localizată, scopul este curativ şi radical: îndepărtarea completă a tumorii locale şi a ganglionilor loco-regionali.

Condiţiile optime pentru acest tip de intervenţie sunt îndeplinite când ganglionii limfatici sunt situaţi adiacent de tumora primară, sau când există o cale de drenaj limfatic ce poate fi extirpată fără afectarea organelor vitale.

Prototipul acestui tip de intervenţie este cel preconizat de W. Halstedt ce a aplicat principiul exciziei în bloc a ganglionilor limfatici în cancerul mamar.

Această tehnică a constituit un principiu care a dominat chirurgia oncologică în trecut.

În prezent, se acceptă ca indicaţie „disecţia în bloc" a ganglionilor limfatici regionali atunci când există interesarea clinică a ganglionilor de către tumora metastazată.

Prezenţa invaziei ganglionilor regionali reprezintă o indicaţie majoră pentru chimioterapia sistemică adjuvantă.

Exereza unei tumori este considerată *radicală* dacă cuprinde o margine „adecvată" de ţesut sănătos, în afara pseudocapsulei tumorale (în cazul sarcoamelor de părţi moi) dovedită prin verificări multiple bioptice în patul de exereză.

C. Disecţia profilactică a ganglionilor limfatici locoregionali (de principiu)

Extirparea ganglionilor loco-regionali ce pot fi sediul micrometastazelor, înaintea progresiei spre un stadiu ganglionar se face în scop de stadializare şi prognostic. Extirparea ganglionilor regionali este aplicată în cancerele mamare, melanomul malign, cancerele de colon.

Din punct de vedere clinic sunt consideraţi ca invadaţi acei ganglioni ce au depăşit dimensiunile de 2 cm în diametru.

În scopul ameliorării preciziei depistării ganglionilor invadaţi şi diminuării riscului efectelor secundare ale limfadenectomiei s-a introdus *tehnica ganglionului santinelă*. Aceasta presupune injectarea intratumorală a unui colorant vital şi prelevarea la momentul disecţiei numai a ganglionilor marcaţi (melanom malign, cancerele mamare).

Scanned with OKEN Scanner

În mod clasic, se diferenţiază *evidarea ganglionară de necesitate* (extirparea ganglionilor clinic invadaţi), cu rol curativ, de aceea de principiu (extirparea ganglionilor fără semne evidente de invazie), cu rol prognostic.

D. Intervenţiile chirurgicale lărgite (extinse)

Conform concepţiei halstediene, intervenţiile chirurgicale lărgite au fost preconizate cu intenţia de a creşte controlul local şi de a ameliora supravieţuirea.

Progresele tehnicilor chirurgicale, de anestezie şi îngrijire postoperatorie, au făcut posibile intervenţiile radicale lărgite care uneori pot oferi o şansă pentru vindecare, imposibil de obţinut prin alte mijloace terapeutice. Un exemplu este *exenteraţia pelvină*, ce constă în extirparea organelor pelvine (vezică, uter, rect) şi a întregului ţesut moale pelvin. Funcţia colonului este restabilită prin colostomie; tractul urinar va fi asigurat prin anastomoza ureterelor, de preferat la nivel intestinal (ileon sau sigmoid), sau la nivel tegumentar.

După intervenţiile chirurgicale extinse (supraradicale), supravieţuirea la 5 ani fără recidive nu o depăşeşte pe aceea a intervenţiilor radicale obişnuite, adică 20-25% (legea „tot sau nimic").

Treptat, aceste exereze largi au fost înlocuite de intervenţiile limitate cu păstrarea minimă a anatomiei şi funcţiei organului respectiv.

Intervenţiile limitate sau „conservatorii" se bazează pe o mai bună cunoaştere a evoluţiei naturale a bolii şi a factorilor prognostici. Intervenţia Halstedt a fost mai întâi înlocuită de intervenţia tip Pattey în cancerul mamar (cu conservarea muşchiului mic pectoral) şi ulterior cu chirurgia conservatorie (tumorectomie, lumpectomie, sectorectomie, segmentectomie) cu rezultate de supravieţuire pe termen lung (la10-20 de ani) identice, cu condiţia respectării indicaţiilor operatorii.

Amputaţia abdomino-perineală pentru cancerul colorectal este în declin faţă de tehnicile conservatoare fără colostomie (cu anastomoză colo-rectală), lobectomia este preferată în locul pneumectomiei în cancerele pulmonare rezecabile.

Trebuie făcută distincţia între exereza largă, cu intenţie curativă (macroscopic completă) şi exereza paleativă care lasă pe loc ţesutul tumoral nerezecabil. Această noţiune de exereză curativă este pur macroscopică, în realitate prezenţa bolii microscopice decide evoluţia pacientului.

Trebuie avută în vedere distincţia dintre noţiunea de inoperabilitate (pacienţi ce nu au fost propuşi pentru intervenţie chirurgicală datorită altor afecţiuni asociate) şi cea de nerezecabilitate chirurgicală (ce se referă la imposibilitatea tehnică de a efectua o rezecţie tumorală completă).

E. Intervenţiile chirurgicale conservatorii

Numeroase tumori sunt localizate la nivelul unor organe vitale a căror exereză chirurgicală poate determina infirmitate definitivă cu sechele funcţionale şi/sau psihologice majore.

Scopul tratamentului conservator este de a obţine vindecarea sau controlul local evitând intervenţiile mutilante. În principiu, acesta implică exereza tumorală economică urmată fie de radioterapie, fie de chimioterapie adjuvantă sau de ambele. Indicaţiile standard ale tratamentelor chirurgicale conservatorii sunt:

- cancerele mamare – secvenţa tumorectomie (segmentectomie), disecţie ganglionară axilară şi radioterapie;
- cancerele de rect inferior – rezecţie endoscopică şi radioterapie de contact (curieterapie);

Scanned with OKEN Scanner

cancerele de vezică urinară – rezecţie endoscopică optimală urmată de chimioterapie cu Cisplatin şi 5-Fluorouracil sau cistectomie parţială şi brahiterapie cu ^{92}Ir;

- sarcoamele de părţi moi şi osteosarcoamele, unde controlul local se poate obţine fără a recurge la amputaţie, prin asocierea preoperatorie de chimio-radioterapie urmată de intervenţia chirurgicală conservatorie şi eventual de reconstrucţie.

Conceptul tratamentului conservator este posibil numai prin integrarea, de la început a gestului chirurgical într-o strategie globală ce asociază radio- şi chimioterapia.

F. Chirurgia citoreductivă

Chirurgia citoreductivă urmăreşte reducerea volumului tumoral („debulking surgery") pentru a creşte eficacitatea chimio- şi radioterapiei ulterioare. Aceasta nu are rol în eradicarea tumorii ci în obţinerea status-ului de „boală minimă chirurgicală". Este indicată în tumorile pentru care există metode eficace de control a leziunilor reziduale, precum cancerul ovarian, unele tumori ale copilului şi în fazele avansate ale bolii neoplazice.

G. Intervenţiile chirurgicale de tip „second look" (de control)

Se referă la tipul de intervenţie de control ce se practică în absenţa semnelor clinice, biologice, şi imagistice de boală.

Acest tip de intervenţie, utilizat iniţial în cancerele de colon, a cunoscut un succes în chirurgia cancerului de ovar, unde în absenţa semnelor clinice de boală s-au descoperit leziuni peritoneale în 50% din cazuri.

Intervenţiile „second look" trebuie deosebite de cele în care reintervenţia chirurgicală se practică în prezenţa semnelor clinice, biologice sau imagistice de boală sau când după prima intervenţie chirurgicală nu s-a reuşit extirparea în totalitate a formaţiunii tumorale şi pacientul a urmat alte tratamente complementare. În acest caz, gestul chirurgical este cunoscut sub numele de "al doilea efort chirurgical". Acest tip de intervenţie se impune ori de câte ori răspunsul la chimio- sau radioterapie este favorabil.

De exemplu, în cancerele ovariene în stadiul III, chirurgul experimentat poate obţine un reziduu tumoral „optim"(<1cm) la aproximativ 50% din paciente. Morbiditatea chirurgiei tip „second look" este redusă şi mortalitatea este rară.

Una dintre dilemele actuale este dacă intervenţiile de tip „second look" contribuie la prelungirea semnificativă a supravieţuirii în cancerele ovariene. Deoarece studiile clinice actuale nu atestă aceasta, intervenţiile „second look" nu sunt considerate un standard terapeutic în cancerele de ovar.

H. Chirurgia paleativă

Chirurgia paleativă urmăreşte ameliorarea calităţii vieţii pacientului, permite ameliorarea stării generale şi a tulburărilor funcţionale.

O intervenţie paleativă este justificată pentru a elimina: durerea, hemoragia, infecţia, ocluzia intestinală sau complicaţiile lor.

Exemple de intervenţii chirurgicale paleative sunt:

-colostomia;

-gastro-entero-anastomoza;

-cistectomia pentru controlul tumorilor vezicale infectate, hemoragice;

-mastectomia simplă (de toaletă) în tumorile ulcerate, suprainfectate ale sânului, care se poate practica şi în prezenţa metastazelor la distanţă;

-amputaţia toracică sau pelvină pentru tumorile dureroase ale extremităţilor;

- intervenţiile efectuate pentru controlul durerii.

Scanned with OKEN Scanner

I. Chirurgia metastazelor

Chirurgia metastazelor constituie un capitol recent şi important de progres al oncologiei. Este stabilit că unii pacienţi cu cancere colorectale şi metastaze hepatice pot supravieţui mai mult după rezecţia hepatică a metastazelor. Într-adevăr, singura speranţă la pacienţii cu metastaze hepatice o constituie rezecţia acestora. Ca principiu general, pacienţii cu un singur sediu metastatic ce pot fi supuşi metastazectomiei fără risc de morbiditate, trebuie operaţi.

Numeroşi pacienţi cu un număr redus de metastaze pulmonare, hepatice, cerebrale pot fi propuşi pentru metastazectomie. Această modalitate este o alternativă, mai ales la cei ce nu răspund la chimioterapie.

Rezecţia metastazelor pulmonare, în sarcoamele de părţi moi şi cele osoase poate vindeca peste 30% din pacienţi. Curele de vindecare pot creşte atunci când sunt susţinute de chimioterapia sistemică.

Intervenţiile chirurgicale în boala metastatică pot avea loc şi în scopul plasării unor catetere pentru perfuzia loco-regională tumorală a citostaticelor (administrarea de 5-FU la nivelul arterei hepatice în metastazele hepatice).

Laparoscopia poate oferi mai multe avantaje în plasarea cateterelor.

J. Chirurgia urgenţelor oncologice

Pacienţii neoplazici cu urgenţe necesită o intervenţie chirurgicală.

Acestea implică tratamentul hemoragiilor, perforaţiilor, drenajul abceselor, dezobstrucţia sau decomprimarea organelor vitale, tratamentul insuficienţelor respiratorii în cancerul laringian sau tiroidian, al perforaţiilor în cancerele digestive, hemoragiilor din cancerele ORL.

Fiecare categorie de urgenţă chirurgicală este unică şi necesită o abordare individualizată. La aceasta se adaugă particularităţile pacientului oncologic care poate prezenta: neutropenie, trombocitopenie, febră, risc de infecţii etc.

K. Chirurgia de reconstrucţie şi reabilitare

Tehnicile chirurgicale de reconstrucţie au progresat astfel încât pot fi propuse şi pacienţilor cu cancer ce au suferit mutilări şi amputări.

Chirurgia reparatorie a devenit o parte integrantă a chirurgiei oncologice. Diversele plastii utilizează lambouri cutanate sau marele epiplon.

Reconstrucţia sânului după mastectomie, închiderea fistulelor vezico-vaginale, reconstrucţiile cervico-faciale în chirurgia ORL, reconstrucţiile osoase sunt exemple ale acestui domeniu.

Pierderea funcţiilor, mai ales a extremităţilor, poate fi adesea reabilitată prin proceduri chirurgicale.

Acestea includ liza contracturilor sau transpoziţii musculare pentru a restaura funcţia musculară ce a fost compromisă prin chirurgie radicală sau radioterapia prealabilă.

Locul chirurgiei în strategia terapeutică oncologică

Chirurgia este o modalitate esenţială de tratament a cancerului.

La începutul secolului, chirurgia reprezenta singurul mijloc de vindecare a pacienţilor cu tumori benigne şi maligne. Astăzi, rolul chirurgiei rămâne considerabil (evaluat în 1983 la 60% vindecări a cancerelor la 5 ani prin chirurgie singură).

Scanned with OKEN Scanner

Importanţa gesturilor chirurgicale s-a redus considerabil datorită progreselor mijloacelor diagnostice şi terapeutice, deşi uneori pentru tumorile voluminoase numai o intervenţie mutilantă poate asigura un control local şi chiar o vindecare.

Chirurgia cancerelor poate fi. curativă, paleativă. diagnostică (explorativă), reconstructivă şi hormonosupresivă.

Deoarece 70% din pacienţii cu cancer prezintă la momentul diagnosticului micrometastaze şi/sau extensie loco-regională ce face ineficace actul chirurgical izolat, acesta nu trebuie să rămână singura modalitate terapeutică ci trebuie integrat într-o strategie mutimodală, cu asocierea tratamentelor adjuvante.

Chirurgul ce tratează cancerul trebuie să fie familiarizat cu istoria naturală a tipurilor de cancer, cu principiile şi posibilităţile chirurgiei, radioterapiei, chimio-, hormono- şi imunoterapiei.

În multe situaţii, chirurgul este în postura de a decide şi acţiona singur, fie datorită caracterului imprevizibil al unei tumori descoperită intraoperator (situaţia intervenţiilor efectuate în urgenţe), fie datorită indicaţiei efective a chirurgiei ca modalitate consacrată de tratament a cancerului. Cu toate acestea, elaborarea strategiei terapeutice globale se face în urma consultului cu specialiştii din departamentul de radio- şi chimioterapie.

Conceptele noi tind permanent să impună noi strategii. care le înlocuiesc pe cele considerate clasice şi cu care chirurgul trebuie să fie familiarizat. Tumori care până ieri erau considerate fie incurabile, fie cu risc crescut de recidivă după chirurgie, beneficiază azi de avantajele tratamentului multimodal. Existenţa unui compartiment de anatomopatologie experimentat în diagnosticul tumorilor maligne este fundamentală.

Chirurgul trebuie să cunoască metodologia prelevării bioptice atât a tumorii cât şi a ganglionilor din staţiile anatomice locoregionale. Orice tratament chirurgical al unei tumori trebuie însoţit de examenul histopatologic.

Chirurgul trebuie să cunoască o serie de indici de agresivitate tumorală semnalaţi în buletinul histopatologic. Astfel prezenţa invaziei tumorale în vase (emboli tumorali), absenţa marginilor de rezecţie tumorală indemne, prezenţa metastazelor ganglionare etc. sunt indicatori certi că tratamentul oncologic nu trebuie limitat la simpla rezecţie chirurgicală, chiar dacă aceasta a fost executată în cele mai optime condiţii „de securitate oncologică".

În intervalul postoperator, pacientul va fi supus consultului oncologului medical şi radioterapeutului ce vor decide conduita ulterioară.

Chirurgul preferă intervenţia în ţesuturile nemodificate de alte tratamente anterioare deoarece:

- sunt mai uşor de recunoscut limitele macroscopice ale neoplaziei în toate compartimentele;
- procesele de cicatrizare şi evoluţia postoperatorie pot evolua optim;
- recunoaşterea planurilor anatomice este mai puţin dificilă.

Cu toate acestea, în funcţie de stadiul bolii maligne, localizarea anatomică şi tipul histologic, gestul chirurgical poate să nu fie primul în succesiunea modalităţilor terapeutice preconizate. În multe situaţii, precum cancerele mamare local-avansate, cancerele sferei ORL, cancerele esofagiene, tumorile trebuie „convertite" la intervenţia chirurgicală.

Chirurgia poate fi precedată de radio- sau chimioterapie, secvenţă ce poate ameliora considerabil rezultatele pe termen lung. Gestul chirurgical necesită o precizare iniţială a unei strategii globale, urmat ulterior de o supraveghere oncologică riguroasă.

Chirurgia oncologică, datorită multiplelor implicaţii în profilaxia, diagnosticul şi tratamentul cancerelor se constituie ca o specialitate distinctă de chirurgia generală.

Scanned with OKEN Scanner

Aceasta necesită cunoştinţe de biologie tumorală, istorie naturală, factori prognostici, radio- şi chimioterapie care trebuiesc permanent actualizate şi integrate în cadrul unui program pluridisciplinar.

Bibliografie selectivă

1. Anderson JH, Cooke TH- The role of the surgery in oncology în Taylor J. Cooke, Guillou P (ed) Esssential general surgical oncology –Churchill Livingstone, 1996;27-34.
2. Taylor I, Cooke TG., Guillou P.- Essential General Surgical Oncology. Churchill Livingstone, New York 1996: 35-44.
3. Edwards M J. – Principles of surgical oncology. În:- PollockR.E.(ed) UICC Manaual of Clinical Oncology, 7th ed, Wiley-Liss Inc, New York, 1999:235-250.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 16

PRINCIPIILE RADIOTERAPIEI

Locul radioterapiei în tratamentul cancerului

Radioterapia este una din principalele metode în tratamentul loco-regional al cancerului, 50-60% din pacienţi beneficiază de radioterapie în timpul bolii, 40-50% fiind curabili în condiţiile în care tratamentul sistemic este ineficace în majoritatea tumorilor solide. Există o relaţie strânsă între controlul local şi supravieţuire. Deşi nu întotdeauna controlul local duce la vindecare, se pot obţine supravieţuiri de lungă durată la un număr important de pacienţi. Asocierea radioterapiei cu chirurgia face posibilă existenţa tratamentelor conservatoare cu prezervarea organului şi a funcţiei sale. Comparând chirurgia cu radioterapia, se poate observa că efecte curative mai mari sunt obţinute prin asocierea metodelor.

Indicaţiile generale ale radioterapiei

Curativă (ca tratament de elecţie);
Paleativă (cel mai eficace tratament în metastazele osoase dureroase şi cu risc de fractură) având ca scop:
- obţinerea unei perioade fără simptome;
- o supravieţuire prelungită, confortabilă;
- evitarea apariţiei/dispariţia simptomelor (durere, obstrucţie, hemoragii).

Asociată: preoperator, postoperator, pre- şi postoperator.

Efectele radioterapiei pe ţesuturile normale sau maligne

Sunt în funcţie de:
- doza totală;
- mărimea fracţiunii de doză;
- timpul total de administrare a dozei totale;
- volumul de ţesut iradiat.

Scopul radioterapiei este de a administra doza de radiaţii necesară curei tumorale cu un număr cât mai redus de efecte secundare.

Indicele terapeutic reprezintă raportul dintre eficacitate şi complicaţii, între controlul tumorii şi complicaţiile majore ale tratamentului. Creşterea dozei peste anumite limite nu îmbunătăţeşte rata curabilităţii şi creşte numărul de complicaţii.

Utilizarea radiaţiilor ionizante necesită înţelegerea noţiunilor de:
- fizica radiaţiilor;
- radiobiologie;
- biologie tumorală.

Planul de tratament este conceput pe baza considerentelor clinico-imagistice de către medicul radioterapeut în colaborare cu un fizician medical specializat.

Scanned with OKEN Scanner

Concepţii de bază în fizica radiaţiilor

Tipuri de iradiere cu valoare clinică

A. Iradierea externă percutană

1. Aparate de radioterapie (convenţională) cu energie în domeniul kilovolţilor (kV) – tubul clasic cu emisie de radiaţii X (fig.16.1). Principalele tipuri de iradiere sunt utilizate pentru:

- terapie superficială (de tip Chaoul, Phillips–Muller): lucrează la U = 50-100kV;
- terapie semiprofundă: lucrează la150kV;
- terapie profundă: lucrează la 150-500kV.

2. Aparate de telegamaterapie

Utilizează radiaţii γ de mare energie prin dezintegrarea izotopilor radioactivi ^{60}Co şi ^{137}Ce, comprimate în surse de dimensiuni mici de 2-5 cm.

3. Betatronul (acceleratorul circular)

Produce electroni rapizi cu energie între 15-45MeV şi fotoni X cu energii de peste 40MeV. Sunt utilizate numai pentru electronoterapie, deoarece debitele pentru electroni sunt mari, dar pentru fotoni relativi mici.

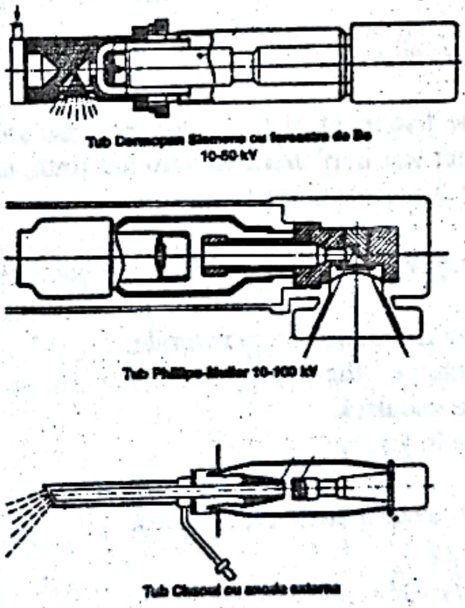


Figura 16.1. *Tuburi de radioterapie convenţională*

4. Acceleratorul liniar

Poate produce fotoni X cu energie între 3-45MeV cu penetraţie profundă în ţesuturi şi electroni cu energie între 3-30MeV utilizaţi în terapia superficială şi semiprofundă. Principiul de funcţionare constă în accelerarea multiplă succesivă a electronilor emişi de un filament conductor electric, prin efect termoelectric. Accelerarea

se face în trei etape cu ajutorul unei unde electromagnetice de frecvenţă şi putere mare, în cavităţi rezonante, până aproape de viteza luminii. Dacă fascicolul de electroni loveşte o ţintă de tungsten se obţin fotoni X (fig.16.2).

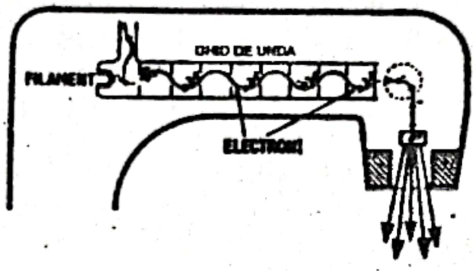


Figura 16.2. *Acceleratorul liniar*

5. Ciclotronul – izocronociclotron

Poate produce şi accelera particule grele: protoni (^1_1p), deuteroni (^2_1d), nuclee Heliu (^3_2He), particule alfa (^4_2He) cu transfer liniar de energie (LET) mare.

6. Generatoarele de neutroni: cu energie medie de 4,4MeV şi LET mare.

B. Brahiterapia (curieterapia)

Reprezintă un mijloc de tratament al tumorilor maligne solide prin aplicare de surse de iradiere în contact direct sau implantate în volumul ţintă; acestea sunt situate în cavităţi (endocavitar) sau intratisular (interstiţial).

După poziţia sursei, în raport cu tumora, curieterapia poate fi:
- *de contact:*
  - endocavitară, în cavităţile anatomice naturale;
  - endoluminală: bronhii, esofag;
  - intraluminală: intravasculară.
- *interstiţială:* implantare în ţesuturi.

După debitul dozei, brahiterapia poate fi (Corbett):
- cu debit înalt (> 12Gy/oră);
- cu debit mediu (2÷12 Gy/h);
- cu debit scăzut (0,4÷2 Gy/h).

Sursele radioactive sunt: ^{137}Ce, ^{192}Ir, radiumul.

Sisteme after-loading

Aceste sisteme au avantajul că nu se manipulează direct materialul radioactiv, acesta este reţinut în depozit până când s-a efectuat montarea manuală/chirurgicală a unor catetere sau sonde, a căror poziţie corectă se controlează prin radiografii ortogonale. Ulterior, introducerea surselor în vectori se face automat prin programare computerizată, fără ca personalul medical să se găsească în încăperea de tratament. La sfârşitul tratamentului sursele sunt automat retrase, conform programului dozimetric.

Scanned with OKEN Scanner

Curieterapia endocavitară

Utilizează aplicatori a căror formă este adaptată cavităţii pentru cancerul de col uterin, endometru, rect, vezică.

Tipuri de aplicatori:

1. Aplicatori ginecologici:
   - Aplicator Manchester cu tub intrauterin rigid şi două ovoide vaginale (fig.16.3);

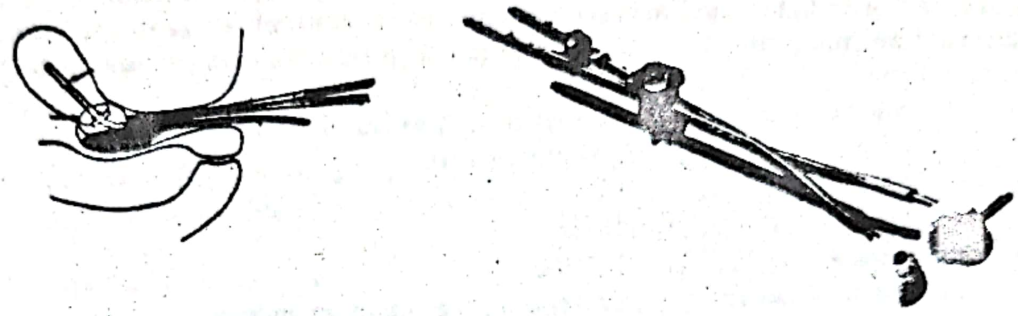


Figura 16.3. *Aplicator Manchester*

   - Fletcher-Saint-Delclos: pentru surse vaginale şi endocavitare;
   - Aplicatori cilindrici pentru vagin şi rect;
   - Simon-Heyman pentru endometru.

2. Aparate mulate în funcţie de regiunea anatomică, care se încarcă ulterior radioactiv:
   - nazofaringiene;
   - esofagiene;
   - bronşice;
   - Leipzig pentru cancere cutanate, intraorale, tranşă vaginală;
   - Arnhem pentru ductul biliar.

Curieterapia interstiţială

- Tuburi din plastic flexibil care se implantează pe ace vector în volumul tumoral dorit; se retrag acele vector şi se introduc firele de iridiu (fig.16.4).

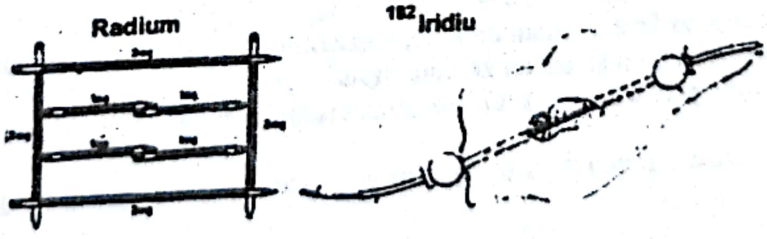


Figura 16.4. *Curieterapia interstiţială*

- Ace hipodermice (curiepunctura), cu distribuţia acelor într-un singur plan sau în două planuri; după controlul paralelismului şi echidistanţei pe radiografii, se introduc firele de iridiu şi apoi se obturează.

Scanned with OKEN Scanner

Curieterapia intraluminală (intraarterială)

3. Sisteme de iradiere prin radioizotopi (RT metabolică)

Utilizează radionuclizi cuplați cu o moleculă vector cu tropism selectiv pentru țesutul tumoral. Dezintegrarea subsecventă a izotopilor și eliberarea de radiații determină efectele clinice urmărite.

Cele mai frecvente exemple de terapie izotopică includ: administrarea intravenoasă de ^{89}Sr în tratamentul metastazelor osoase din cancerele de prostată, ^{131}I oral în tratamentul anumitor carcinoame tiroidiene și ^{32}P pentru tratamentul unor sindroame mieloproliferative.

Radiotoxicitatea radionuclizilor se poate clasifica în:

- foarte mare: ^{90}Sr, ^{226}Ra și produșii săi;
- mare: ^{59}Fe, ^{131}I;
- medie: ^{32}P, ^{35}S, ^{60}Co. ^{137}Cs;
- joasă: ^{3}H, ^{14}C, ^{18}F, ^{72}Se, ^{94}Tc.

Aceștia pot fi administrați intravenos, per os sau intracavitar.

Tipuri de radiații

- Electromagnetice: extranucleare (radiații X), intranucleare prin dezintegrare (radiații γ).
- Corpusculare: electroni, protoni, neutroni, mezoni, particule α, nuclee grele: heliu, argon.

A. Radiația electromagnetică

Unda electromagnetică se caracterizează prin:

- lungimea de undă (λ);
- perioada (T);
- frecvența (ν);
- viteza (c);
- amplitudinea (A).

Producerea radiației Röntgen

Producerea radiației se face în tubul de raze; electronii emiși de catod, accelerați, cad pe anod, unde se produc radiații Röntgen de două tipuri:

- *radiația de frânare*. produsă prin frânarea electronilor în câmpul nucleului atomilor anodului;
- *radiația caracteristică*, produsă prin dislocarea electronilor din straturile K, M ale atomilor.

Proprietățile radiației ionizante

Sunt comune cu cele ale radiațiilor electromagnetice în general, privind modul de propagare, viteză, interferențe, reflexie, refracție, difracție.

Intensitatea radiațiilor scade invers proporțional cu pătratul distanței după relația:

$$I = K\frac{1}{d^2}$$

Proprietățile speciale constau în: penetrabilitate, atenuare, efect de luminiscență, efect fotochimic și efecte biologice. Efectul biologic diferă în funcție de energia radiației.

1. Radiaţii Röntgen de joasă energie (sub 400 kV)

Pentru fasciculele Röntgen cu energie joasă predomină efectul fotoelectric, electronii secundari au direcţie de preferinţă spre înainte, doza maximă este absorbită la nivelul pielii (efect eritem), echilibrul electronic are loc la suprafaţă, iar traiectoria maximă este foarte mică.

2. Telecobaltoterapia

Energia medie a fotonilor γ (1,19MeV şi 1,33MeV) emişi de sursa de ^{60}Co este 1,25MeV.

Randamentul în profunzime este de 100% la 5mm, având avantajul protecţiei relative a pielii (skin-sparing effect). Prezintă absorbţie crescută la nivel osos.

3. Fotoni de mare energie

Pentru radiaţiile de mare energie, randamentul în profunzime este mai mare: 5mm la 1MeV, energia absorbită şi doza cresc cu profunzimea până la un maxim care corespunde cu echilibrul electronic. Au o penetrare profundă şi o definiţie precisă cu penumbră redusă. Absorbţia în os, muşchi, grăsime este aproape egală. Doza în profunzime creşte cu energia fascicolului, fiind utilizaţi în iradierea tumorilor profunde.

B. Radiaţiile corpusculare

Fascicule de electroni

Electronii rapizi (radiaţii α), cu energii mari (10-15MeV) au un parcurs caracteristic; doza la suprafaţă este mare şi scade brusc, după atingerea valorii de 80%; pierd 2MeV pe fiecare centimetru traversat (fig.16.5).

Scăderea rapidă a dozei în profunzime este un avantaj important în iradierea tumorilor superficiale cutanate şi pe suprafeţe mari: limfangita, noduli de permeaţie, micozisul fungoid, în metastazele ganglionare cervicale şi ca boost în tratamentul conservator al cancerului mamar.

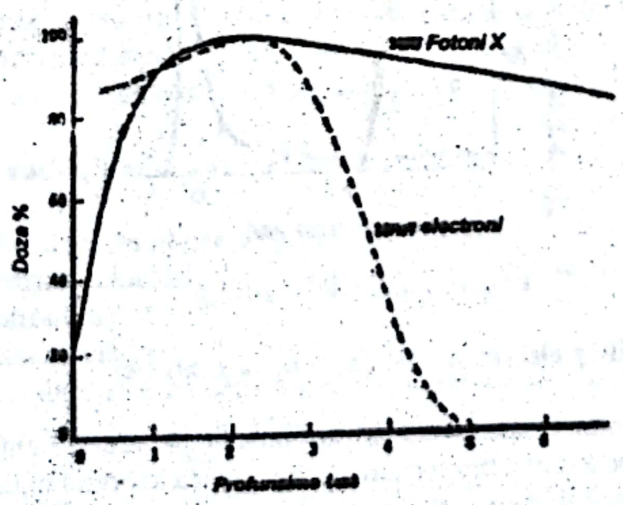


Figura 16. 5. ***Comparaţia între doza în profunzime între fotoni 10MeV şi electroni 10MeV***

Interacţiunea electronilor cu materia se face prin:

a) coliziuni cu norul electronic atomic, producând ionizări, excitări şi ejectări de electroni secundari sau raze delta dacă au suficientă energie de a produce ionizări secundare;

b) frânare prin interacţiune cu nucleul; aceste pierderi prin frânare sunt mai mari în materiale cu Z mare.

Fascicule de particule cu energie mare

Avantajele particulelor grele (neutroni, protoni şi deuteroni) se referă la efectele lor biologice, care sunt uniforme, nu ţin cont de hipoxia celulelor tumorale sau de poziţia lor în ciclul celular, produc curbe de supravieţuire aproape liniare. Din punct de vedere fizic sunt radiaţii cu transfer mare de energie (high LET) şi produc ionizări dense.

Fascicolele de neutroni de 5-20MeV au randamentul în profunzime asemănător cu cel al radiaţiilor de 0,6 – 1MeV cu doza maximă la 1mm sub piele şi din această cauză se utilizează fascicole mixte foton şi neutron.

Indicaţiile neutronoterapiei se referă la tumori profund situate, relativ radiorezistente: prostată, astrocitom, glande salivare, sarcoame osoase şi de părţi moi. Este necesară o planificare tridimensională a dozei şi radioterapie conformală.

Protonii produc o ionizare după curba Bragg, în care, după un nivel scăzut, prezintă o ascensiune bruscă (peak) la profunzime de aproximativ 8-12cm, urmată de scăderea rapidă la fel de bruscă; difuziunea este practic nulă şi nu există penumbră (fig.16.6).

Sunt indicaţi în tratamentul melanomului ocular, condrosarcom, cordoma, radiochirurgie stereotaxică, malformaţii vasculare cerebrale, meningiom.

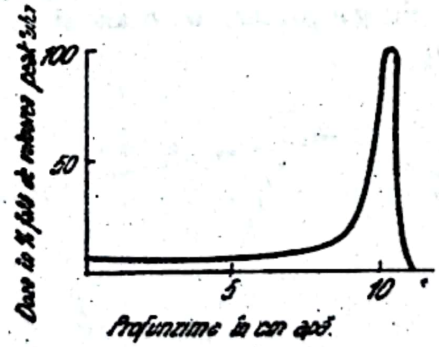


Figura 16.6. *Curba Bragg*

Acţiunea radiaţiilor electromagnetice asupra materiei

1. *Intensitatea* radiaţiilor scade invers proporţional cu pătratul distanţei.
2. *Penetrabilitatea* este direct proporţională cu calitatea energiei radiante (lungime de undă mică înseamnă frecvenţă mare, deci radiaţii dure, penetrante).
3. *Atenuarea* este fenomenul fizic prin care grosimea (x) unui corp material diminuă intensitatea radiaţiei (I) care îl străbate. Atenuarea se datorează atât procesului de absorbţie, cât şi celui de difuzie (împrăştiere):

$I_x = I_0 e^{-\mu x}$,

în care μ este coeficientul de atenuare liniar, iar I_o este intensitatea fascicolului incident.

Grosimea de material care reduce numărul de fotoni transmis la jumătate se numeşte strat de semiabsorbţie.

4. *Absorbţia* propriu-zisă reprezintă cantitatea de radiaţii sustrasă radiaţiei incidente şi depinde de o serie de factori:

1. numărul atomic, astfel încât structurile cu număr atomic mare, exemplu Calciu (Z = 20) vor absorbi o cantitate mai mare de energie decât părţile din jur;
2. densitatea (ρ);
3. grosimea;
4. energia fotonilor.

5. *Difuziunea* determină schimbarea direcţiei fotonilor incidenţi, iar pierderea de energie este parţială. *Difuziunea clasică*, coerentă, nemodificată, Thompson-Raleigh, constă într-o ciocnire elastică fără schimbarea lungimii de undă; fotonul incident nu interacţionează cu atomul şi îşi schimbă numai direcţia.

Interacţiunea radiaţiilor electromagnetice cu materia se face printr-o serie de ***efecte fizice:***

Excitare (stimulare) când se produce rearanjarea norului electronic.

Ionizare indirectă cu transformarea atomului în ion în urma dislocării unui electron de pe stratul periferic (fotoelectron).

Efect fotoelectric (Moseley) valabil pentru energii joase, sub 300kV şi materiale cu număr atomic mare: absorbţia fotonului incident cu ejecţia unui electron de pe stratul K sau M, care a devenit fotoelectron; îşi pierde energia prin excitări sau ionizări ale atomilor şi moleculelor din jur; atomul este în stare „excitată" prin pierderea unui orbital K sau L, completarea locului liber cu un electron din straturile periferice va duce la eliminarea excesului de energie sub forma fotonilor de fluorescenţă sau raze X caracteristice.

Efect Compton, valabil pentru energii între 100KeV – 20MeV, nu depinde de numărul atomic. Se produce prin interacţiunea dintre un foton incident şi un electron „liber" sau slab legat pe care îl dislocă şi îl transformă în electron de recul, care îşi pierde această energie prin excitare şi ionizare, ca fotoelectron; fotonul incident capătă traiectorie modificată devenind foton difuzat cu energie mai mică.

Producerea de perechi predomină pentru energii mai mari de 20MeV; fotonul este absorbit complet, formându-se un electron şi un pozitron, care îşi pierd energia prin excitare şi ionizare, pozitronul poate produce radiaţie de anihilare.

Fotodezintegrarea implică energii fotonice mari, care dezintegrează nucleul.

Interacţiunea radiaţiilor corpusculare cu materia

Neutronii produc *ionizări indirecte* prin:

- Difuziune simplă (ciocniri elastice) pentru neutronii lenţi, cu transmitere de energie şi frânarea neutronilor;
- Ciocniri neelastice pentru neutronii rapizi care produc:
  - activare (captură neutronică) cu absorbţia neutronului în nucleu, care devine excitat şi emite o cuantă gamma ce produce ionizare; este valabil pentru neutronii cu energie sub 0,02MeV – reacţie n-gamma;
  - producere de protoni: reacţie n-p cu emisie de protoni pentru energii între 0,5-10MeV; fragmentarea nucleului (spalaţie) apare la energii peste 20MeV.

Eficacitatea biologică relativă **(EBR)** pentru fasciculele de neutroni rapizi este aproximativ 3.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul biologic este uniform, eliminând datorită **LET** (Transfer Liniar de Energie) înalt variațiile în radiosensibilitate între celulele hipoxice și oxigenate și diferențele dintre fazele ciclului celular.

Electronii și protonii produc *ionizări directe*

Electronii:

a) radiațiile alfa (nuclei de heliu):
excitări;
ionizări;
radiații de frânare;
captare nucleară.

b) **radiațiile beta** (electroni de mare energie, pozitroni):
ionizări;
radiații de frânare.

Protonii și alte particule grele încărcate prezintă o doză maximă la o anumită distanță de planul de intrare, terminându-se cu un vârf (Bragg-peak), după care doza scade brusc (fig.16.6). Doza maximă este la 8-12cm de țesut parcurs.

Pionii (mezoni π-negativi) produc explozii în „stele" prin dezintegrarea atomilor cu care se ciocnesc formând atomi mai mici, protoni, neutroni și fotoni gamma.

Noțiuni de radioprotecție. Sisteme și unități de măsură

Noțiuni de radioprotecție

Definiție: protecția personalului, bolnavilor și a populației generale față de iradierea în scop diagnostic sau terapeutic. Poate fi: naturală (determinată de fondul natural de radiații) sau artificială (industrială, medicală); internă (radionuclizi, brahiterapie) sau externă (radioterapie externă).

Legile protecției fizice se aplică și în radioterapie;
- distanța față de sursă;
- factorul timp.

Tipuri de radiații:

Radiații ionizante directe (corpusculare): electroni, protoni, deuteroni, pozitroni, particule α, nuclei..

Radiații ionizante indirecte (electromagnetice): radiații γ, X, acestea cedând energia particulelor ionizante directe.

Doza de iradiere. Unități de măsură.

Sistemul röntgenologic apreciază ionizarea în aer (kerma - reprezintă doza de expunere în aer) exprimată în Coulomb/Kilogram (SI).

$1R = 2{,}58 \cdot 10^{-4}$ C/Kg

Sistemul radiobiologic măsoară doza absorbită pe unitatea de masă (SI).

1Gy = 1Joul/Kg

1rad = 1cGy = 0,01Gy (unitate de măsură veche)

Doza biologică echivalentă reprezintă doza absorbită corectată printr-un factor de calitate al radiației folosite. Este utilizată numai în radioprotecție.

1rem = 100erg/g

1Sv (Sievert) = 100rem

Scanned with OKEN Scanner

Doza maximă admisă (DMA) pentru personalul expus: 50mSv/an - corp, 500mSv/an - membre. DMA pentru populaţia generală: 5mSv/an. Fondul natural de radiaţii este de 2 mSv/an.

Doza biologică echivalentă se utilizează numai în radioprotecţie - reprezintă produsul dintre doza absorbită şi efectivitatea biologică.

Unitatea de măsură este Sievertul.

Unitatea SI = J/kg^{-1} 1 Sv = 0, 01 J/kg^{-1} = 100 rem

Doza biologică echivalentă:

Dq = D (doza de energie)×q (factorul de calitate).

Pentru iradierea internă şi radioizotopi se utilizează Curie (SI).

1 Ci = 3, 7 · 10^{10} Bq (Bequerel)

1 Bq = o dezintegrare pe secundă.

Noţiuni de dozimetrie fizică

Pentru măsurarea efectelor biologice produse de radiaţiile ionizante, este necesară precizarea noţiunilor de bază (fig.16.7).

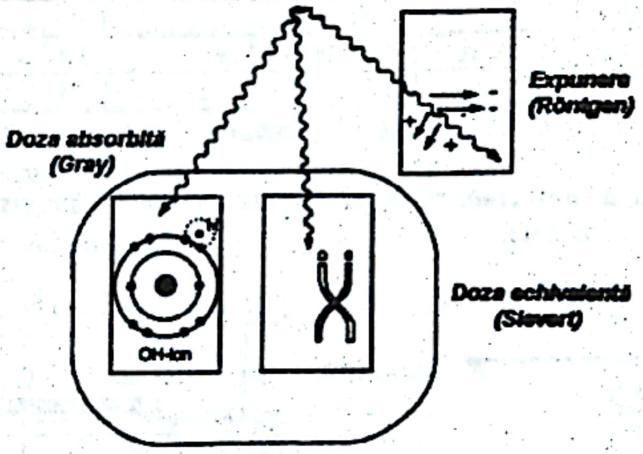


Figura 16.7. *Componentele dozei de iradiere*

Doza de iradiere poate fi apreciată din punct de vedere al:

1. Dozei de expunere - se referă la energia incidentă a radiaţiei în aer. Debitul de ioni se exprimă în C/kg/sec.

2. Dozei absorbite - reprezintă energia absorbită pe unitate de masă de ţesut.

Transferul liniar de energie (TLE), reprezintă energia transferată mediului străbătut pe unitatea de lungime parcursă (keV/μm). La energii joase, domină efectul fotoelectric, la energii medii (Co^{60}) efectul Compton, iar pentru energii înalte – producere de perechi.

Eficienţa biologică relativă (EBR) este direct proporţională cu densitatea liniară a ionizării.

Se referă la diferenţa de ionizare între diferite tipuri de radiaţii:

Energia absorbită la iradiere cu radiaţie standard (Röntgen la 250 kV) =1.

EBR = Energia radiaţiei de 250 keV/ Energia radiaţiei de cercetat

EBR pentru ^{60}Co şi a fotonilor cu energii mari 6-40 MeV, este considerată valoare etalon 1 (tabel 16.1).

Tip radiaţii	TLE (keV/μm)	EBR
Co^{60}	0,3	1
Electroni, fotoni 4-30 MeV	0,3	1
Neutroni 12 MeV	9,5	3
Röntgen 200 kV	2,6	1,18

Tabel 16.1. *Factori ce determină calitatea radiaţiei*

Felul radiaţiei	Energia	q
Neutroni termici	0,025 eV	3-5
Neutroni rapizi	1MeV	10
Protoni, neutroni, particule α	până la 10MeV	10-20
Ioni grei	nelimitată	20

Tabel 16.2. *Factorul de calitate (F. C.) pentru diferite tipuri de radiaţii*

Metodele de detectare se bazează pe măsurarea sau înregistrarea unui număr de atomi sau molecule ionizate.

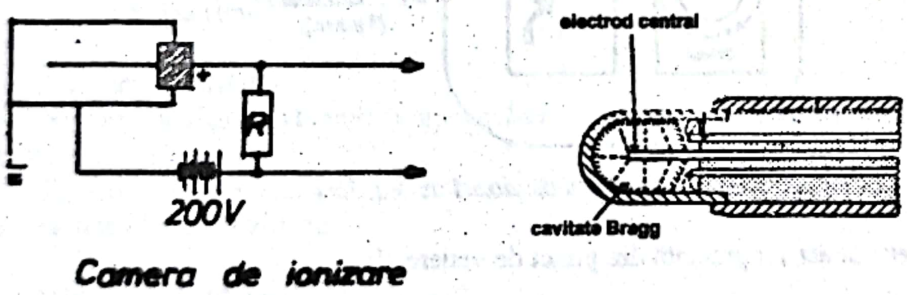


Figura 16.8. *Camera de ionizare*

Tipuri de detectori utilizaţi:

1. Detectori fizici

1. 1. Camera de ionizare (fig.16.8).

În principiu, când o particulă încărcată electric pătrunde în interiorul camerei de ionizare, va interacţiona cu gazul din interior, producând ioni şi electroni liberi; pentru înregistrarea acestora, pe electrozii camerei se aplică o diferenţă de potenţial, astfel încât să nu aibă loc ionizări secundare şi astfel, ionii formaţi să determine apariţia unui curent electric ce produce pe rezistenţa R o cădere de potenţial care este culeasă de o schemă electronică etalonată.

Scanned with OKEN Scanner

1. 2. Camera Wilson.
1. 3. Camera cu bule.
1. 4. Camera de ionizare cu impulsuri. (fig.16.8).
1. 5. Contori proporţionali-sunt utilizaţi în microdozimetrie.
1. 6. Contorul Geiger-Müller (tip α, β, γ).

2. Detectorii chimici
- dozimetrie fotografică şi dozimetria Fricke.

3. Contori cu scintilaţie

4. Detectori solizi
- detectori de radiofotoluminiscenţă (CdS_2);
- detectorul de radiotermoluminiscenţă cu fluorură de litiu.

5. Contor Cerenkov.

6. Detectorul cu cristal.

7. Detectorul cu scântei.

8. Detectorul cu semiconductoare:
- cu cristal semiconductor – Germaniu cu impurităţi;
- cu joncţiuni semiconductoare p.n.

Tehnici dozimetrice frecvent utilizate:

Supravegherea în radioterapie: fotodozimetre, dozimetre stilou (sub 200mR).

Supravegherea în medicina nucleară: cristale de scintilaţie - pentru radiaţia încorporată; dozimetre pentru fotoni şi radiaţia din încăpere (10KeV-20MeV).

Noţiuni de radiobiologie

Etapele de acţiune ale radiaţiilor ionizante (fig.16.9)

Etapa fizică (10^{-16} secunde). Evenimentul principal este ionizarea: directă sau indirectă (efect Compton, efect fotoelectric).

Etapa fizico-chimică (10^{-12} secunde)

- acţiune directă: rupturi simple sau duble ale lanţurilor ADN; formare de dimer, cromozomi dicentrici, inelari prin inversiuni, schimburi inegale, deleţii, translocaţii şi mutaţii punctiforme.
- acţiune indirectă - prin radicali liberi ai apei: OH^-, H^+ peroxizi. Radioliza apei cu formare de radicali liberi este evenimentul principal. Alte transformări sunt liza macromoleculelor intracelulare, a membranei celulare a ADN-ului cromozomial accentuată de radicalii liberi.

Etapa biologică are 3 componente:
- Etapa biochimică (10^{-6} - 10 secunde), cu reacţii de oxido-reducere, urmată de repararea enzimatică a moleculelor lezate, leziunile fiind reversibile.
- Etapa celulară (4 - 14 zile) cu modificări genetice, scăderea mitozelor, moarte celulară; este posibilă repararea leziunilor subletale.
- Etapa tisulară şi organică (4 zile – 1 lună), diferă după tipul de ţesut. În această etapă se pot produce regenerarea sau reparare.

Scanned with OKEN Scanner

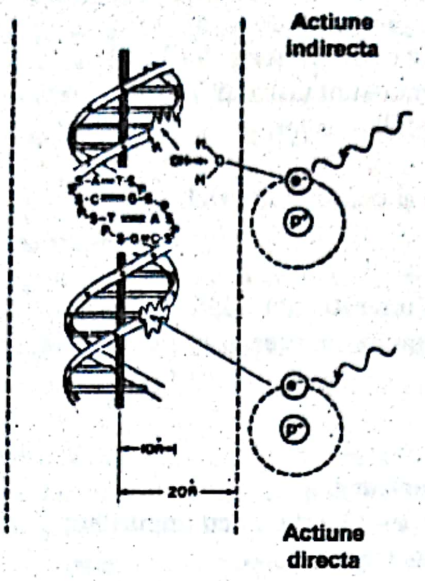


Figura 16.9. *Acţiuni directe şi indirecte ale radiaţiei*

Mecanismele de acţiune ale radiaţiilor ionizante

Leziuni letale: Cauza directă a leziunii letale este o ruptură ireparabilă a ambelor braţe ale helixului ADN la mai puţin de 3 baze azotate; decesul se produce prin mutaţii punctiforme şi mitoze inegale, proporţionale cu doza şi calitatea fascicolului.

Leziuni subletale: ruptura unei singure catene a lanţului dublu poate fi reparată prin ligaze.

Leziuni potenţial letale sunt leziuni iniţial ireparabile dar care pot fi convertite prin diferite mecanisme de protecţie celulară: hipoxie celulară cu întârzierea mitozei şi favorizarea reparării în G_2 (arest prelungit în faza G_2 a ciclului celular).

1. Acţiunea directă se produce prin impactul fotonilor cu AND-ul celular prin excitări, ionizări, efectul Compton şi formare de perechi (fig.16.9).

2. Acţiunea indirectă, secundară, prin radioliza apei. Speciile atomice şi moleculare rezultate din radioliza apei sunt: ioni H^+; radicalii: OH, OH^-, H_3O, H_2O_2, HO_2.

A. Efectele celulare ale radiaţiilor ionizante

Leziunile intracelulare apar sub formă de:

- leziuni ale ADN mitocondrial;
- leziunile cromozomilor: rupturi, translocaţii, deleţii, duplicaţii;
- leziuni oxidative ale moleculelor enzimatice şi membranei celulare.

Efectele celulare pot fi:

- inhibiţia sau întârzierea mitozei;
- moartea celulară;
- diferenţierea celulară.

Inhibiţia mitozei

Iradierea afectează celulele care sunt pe punctul de a intra în mitoză, spre sfârşitul lui G_2, blocând trecerea celulei în faza M. Scăderea cantităţii de ADN sintetizat apare la

10-12 ore de la iradiere; cu cât iradierea este mai precoce în ciclu, cu atât inhibiţia mitozei este mai redusă. După dispariţia inhibiţiei, mitoza se reia dar faza M este mai prelungită.

În funcţie de poziţia celulei în ciclu:

- Celulele sunt mai sensibile în mitoză M şi în faza G_2;
- Rezistenţa creşte în timpul fazei S, la maximum către S tardiv, care este partea cea mai rezistentă a ciclului. Faza G_0 este rezistentă.

Moartea celulară se produce prin leziuni letale unice, acumularea leziunilor subletale şi exprimarea leziunilor potenţial letale.

Moartea celulară propriu-zisă (necroza) imediată în interfază este rar întâlnită şi apare la doze mari, de peste 20Gy, în orice celulă.

Moartea reproductivă mitotică apare în celulele proliferative. Când mitoza se reia după inhibiţie celulele mor fie în timpul diviziunii datorită mutaţiilor aberante, fie imediat după una sau mai multe diviziuni (moarte clonogenă) prin acumulare de mutaţii aberante. Apare la doze sub 10Gy, cu excepţia spermatogoniilor şi a limfocitelor mici, care mor în interfază la numai câţiva Gy.

Apoptoza (moartea celulară programată)

Dacă reparaţia nu se poate face sau este incorectă, sau incompletă, leziunile reziduale pot avea ca rezultat: inhibiţia sintezei ADN, alterarea expresiei genice cu pierderea informaţiei genetice şi inducerea morţii programate, apoptoza. Apoptoza se desfăşoară în mai multe etape, începând cu condensarea cromatinei, fragmentarea nucleului, apariţia de corpi apoptotici şi fagocitarea lor. Proteina P-53 inhibă ciclul prin complexul de gene „gadd" (Growth Arrest and DNA damage): gadd 45 şi inducerea de waf-1/cip l, Mdm 2. Proteina P-53 coordonează modificările bcl-2/bax, intensifică exprimarea bax şi inhibă bcl-2 (bax promovează apoptoza în timp ce bcl-2 promovează supravieţuirea celulei).

Supravieţuirea celulară

Iradierea unui grup de celule este urmată de o scădere a numărului lor; supravieţuirea unora este o funcţie exponenţială complexă. Moartea exponenţială înseamnă că o doză de iradiere distruge întotdeauna aceeaşi *proporţie* de celule şi *nu acelaşi număr*, existând întotdeauna o probabilitate de supravieţuire.

Studiul morţii şi supravieţuirii celulare după iradiere se bazează pe iradierea culturilor de celule HeLa utilizând următoarea tehnică (fig.16.10):

I. Se recoltează celule din linia celulară stabilită;
II. Se obţin celule izolate în suspensie în număr cunoscut;
III. Se efectuează ataşare pe placă;
IV. Se expune la radiaţii în doza prestabilită;
V. Se incubează 10-14 zile la 37°C;
VI. Se numără coloniile vizibile şi se compară cu numărul de colonii de pe placa neiradiată.

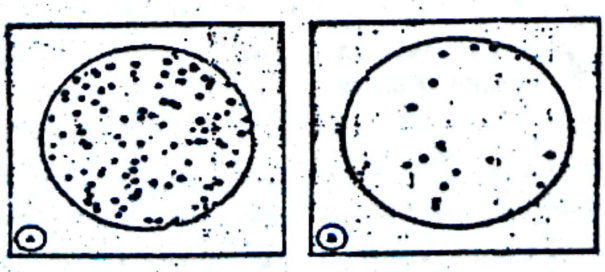


Figura 16.10. Rezultatele iradierii culturilor de celule

Eficacitatea de a forma colonii (plating efficiency) se calculează ca raportul între numărul de colonii formate şi numărul de celule utilizate. Estimarea supravieţuirii celulare prin transplantarea celulelor iradiate în vivo este posibilă prin tehnica Hewitt şi Wilson, determinându-se numărul de celule transplantate necesar pentru ca tumora să crească. Proporţia de celule care se dezvoltă se înregistrează ca o funcţie a numărului de celule injectat şi a numărului de celule necesar pentru ca tumorile să apară la 50% din cazuri (TD_{50}). Raportul dintre valoarea TD_{50} pentru grupul de control netratat şi TD_{50} pentru celulele iradiate indică fracţia de supravieţuire.

Componente ale fracţiei de supravieţuire

Moartea celulară rezultă din două mecanisme diferite (fig.16.11):

- **leziune letală** (single hit): *(efectul α)* prin ruperea simultană a două punţi ADN de către aceeaşi particulă ionizantă;
- **acumulare de leziuni subletale** (multi hit), *(efectul β)* determină *umărul* curbei doză-efect, iar rupturile duble sunt rezultanta a două rupturi simple succesive.

Porţiunea exponenţială este rezultatul acumulării leziunilor subletale, iar partea finală este rezultatul celor două mecanisme letale combinate.

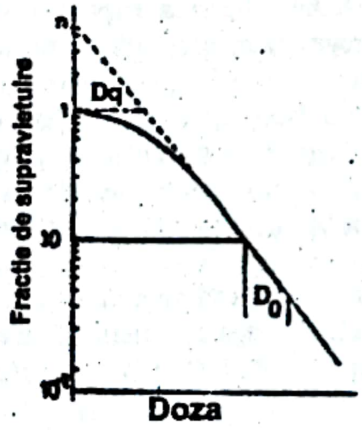


Figura 16.11. *Curba de supravieţuire celulară*

Restaurarea leziunilor celulare şi tisulare după iradiere

Mecanismele care contribuie la diferenţierea răspunsului la dozele fracţionate, între diferitele feluri de ţesuturi sunt cunoscute sub forma celor „4 R" ai radiobiologiei:

Repararea leziunilor subletale.

Repopularea prin creşterea coeficientului de proliferare celulară.

Redistribuţia în ciclul celular, resincronizare în diferite faze radiorezistente ale celulelor în ciclu.

Reoxigenarea ţesutului tumoral.

1. Reparaţia

Reparaţia leziunilor ADN apare la câteva minute-ore de la iradiere, capacitatea de reparare nu este egală pentru toate ţesuturile; în general, cele cu răspuns lent au capacitate de reparare mai mare decât ţesuturile maligne sau decât cele cu răspuns rapid.

Scanned with OKEN Scanner

2. Repopularea

Ţesutul tumoral se poate repopula din fracţiunea de celule clonogene rămase viabile, observându-se chiar o accelerare a creşterii la 2 săptămâni de la începerea tratamentului, prin ameliorarea vascularizaţiei locale şi prin factori de creştere tisulari pe măsură ce masa tumorală se reduce. Ţesuturile normale cu răspuns rapid (mucoasa respiratorie şi digestivă), se refac cu o rată a repopulării mai mare decât cea a tumorii, această diferenţă determinând avantajul terapeutic şi scăderea toxicităţii în tratamentele fracţionate.

3. Redistribuţia în ciclul mitotic

Celulele au radiosensibilităţi diferite, în funcţie de faza ciclului. Iradierea determină numai supravieţuirea selectivă a celulelor aflate în fazele radiorezistente. Celulele supravieţuitoare îşi scurtează apoi trecerea prin fazele următoare şi pot progresa spre faze mai radiosensibile.

În funcţie de poziţia celulei în ciclu:

- Celulele sunt mai sensibile în mitoză sau în apropierea mitozei şi în faza G_2;

Rezistenţa creşte în timpul fazei S, la maximum către S tardiv, care este partea cea mai rezistentă a ciclului.

4. Reoxigenarea

Celulele hipoxice sunt de 2-3 ori mai radiorezistente, fracţia de celule hipoxice din tumori variind între 1-30% pînă la 100% din celulele din ascită.

Fracţionarea elimină celulele normoxice iar cele hipoxice sunt reoxigenate devenind radiosensibile. Radiaţiile high LET elimină efectul oxigen distrugând atât celulele oxigenate cât şi pe cele hipoxice.

Factori fizici modificatori ai radiosensibilităţii celulare

1. Transferul liniar de energie şi eficacitatea biologică relativă.

Eficacitatea biologică relativă creşte cu transferul liniar de energie, totuşi depinde şi de doza administrată. Repararea este redusă, iar efectul fracţionării mai mic. Radiaţiile high LET elimină efectul oxigen.

2. Efectul oxigen

Radiosensibilitatea depinde de concentraţia oxigenului celular: distanţa celulei faţă de capilar (distanţa de difuziune a O_2 este 120 μ), presiune parţială de oxigen de 4 mmHg. Hipoxia în ţesuturi tumorale determină radiorezistenţă şi poate avea două forme:

a) cronică: dacă oxigenul nu difuzează decât la 120 μ de vas, în centru rămân ariile de necroză, cronic hipoxice şi radiorezistente. Creşterea difuziunii oxigenului prin administrarea unui sensibilizator difuzibil este favorabilă;

b) acută: intermitentă în care celulele anoxice vor depinde de perfuzia locală; în acest caz, creşterea fluxului sanguin local este favorabilă prin hipertermie.

3. Efectul fracţionării asupra reparaţiei celulare

Pentru radiaţiile X şi gamma există o reparaţie a leziunilor subletale. Ţesuturile normale repară mai rapid decât cele tumorale. Doza administrată într-o serie de fracţiuni separate prin intervale de timp de mai multe ore face ca numărul de celule normale omorâte de doza aplicată să fie apreciabil redus şi ţesutul normal să aibă timp pentru reparare completă.

Ţesuturile cu răspuns lent (ficat, SNC) **la iradiere nu au redistribuţie şi repopulare, însă au capacitate mare de reparaţie a leziunilor subletale.**

Scanned with OKEN Scanner

Ţesuturile cu răspuns precoce la iradiere, au reparare mai scăzută a leziunilor subletale decât ţesuturile cu răspuns lent, dar se repopulează mai rapid în timpul tratamentului fracţionat, redistribuţia în ciclu e destul de puternică;

Ţesutul tumoral are posibilitate de regenerare mare prin accelerarea ratei de creştere, dar mai mică decât ţesuturile normale, cu răspuns precoce.

Acţiunea radiaţiilor ionizante asupra ţesuturilor normale şi tumorale

Radiosensibilitatea la nivel tisular

Radiosensibilitatea generală („R 5") se defineşte ca o aptitudine a ţesuturilor de a răspunde printr-o leziune la o doză de iradiere. Este o noţiune relativă ce exprimă răspunsul la iradiere, fiind diferită pentru celule şi ţesuturi. Din punct de vedere experimental, se defineşte ca susceptibilitatea la acţiunea radiaţiilor şi este măsurată prin panta curbei de supravieţuire (D_0).

Modelul liniar – pătratic al supravieţuirii la iradiere se bazează pe individualizarea a două componente ale radiosensibilităţii:

- *Radiosensibilitatea inerentă*, esenţială este determinată de conţinutul în ADN, indiferent dacă celula este normală sau tumorală, ea fiind mai mare în faza G_2 şi M şi rezistentă în faza S şi începutul G_1;
- *Radiosensibilitatea aparentă* este determinată de condiţiile în care se aplică iradierea: calitatea radiaţiilor, presiunea de oxigen, doza fizică, factorul timp, factorul volum.

Forma curbei de supravieţuire variază la nivelul inflexiunii iniţiale şi terminale în mod diferit pentru efectele precoce acute şi cele tardive în funcţie de ţesut.

- Ţesuturile cu răspuns *precoce* au o pantă mai bună la început, comparativ cu cele cu răspuns tardiv, ca rezultat al unei mai mari fracţii de supravieţuire în ţesuturile cu răspuns tardiv; în timpul fracţionării, aceste diferenţe în regiunea umărului se repetă zilnic.
- Ţesuturile cu răspuns *tardiv* au o pantă iniţială mai lentă urmată de o pantă terminală mai acută, în contrast cu cele cu răspuns rapid.

Leziunile tisulare produse de radiaţii se exercită la 3 nivele:

- Leziunile celulare se bazează pe comportamentul potenţial mitotic al celulelor, primul efect este reducerea activităţii mitotice; celulele stem se reduc în măsură suficientă pentru a produce „insuficienţă de organ".
- Leziunile structurilor vasculare: edem, endarterită obliterantă, fibroză parietală.
- Leziunile stromale: fibroză, apariţia de fibrină în stromă, fibroblaşti atipici de iradiere.

Efectele iradierii pot fi: acute: primele 6 luni după iradiere; subacute: 6-12 luni de la iradiere; tardive la peste 12 luni.

Evoluţia leziunilor este fazică, modificările acute apar în ţesuturile cu diviziune rapidă, iar cele tardive în ţesuturile cu turnover lent.

- Faza acută şi subacută în care apar leziuni celulare urmate de reparare;
- Faza cronică şi tardivă în care apar leziuni ale matricei tisulare cu fibroză arteriolo- capilară şi interstiţială şi scleroză.

Ţesuturile, după organizarea în compartimente cinetice celulare, se împart în:

Scanned with OKEN Scanner

1. Cu proliferare rapidă (de tip ierarhizat H): epidermul, măduva osoasă, tractul digestiv, epiteliul seminifer, urotelial, plămânul cu celule alveolare de tip I. Prezintă leziuni acute în timpul iradierii.

2. Proliferare lentă (de tip flexibil F) cu majoritatea celulelor în G_0, dar cu capacităţi de proliferare la stimuli: stroma vasculo-conjunctivă, neuromuscular de reparaţie, ficat (rezecţie), os (fractură), măduva osoasă, ţesut limfoid (în infecţii), endocrin (sub influenţa creşterii TSH, ACTH şi LH). Prezintă leziuni tardive postiradiere prin afectarea ţesutului vasculo-stromal.

3. Neproliferativ, cu celule mature funcţionale în care reparaţia e posibilă numai prin înlocuire cu ţesut conjunctiv: muşchi, rinichi, creier, inimă, măduva spinării, cartilaj, nervi. Prezintă leziuni tardive şi ireversibile postiradiere.

Doza de toleranţă pentru ţesuturi normale

Toleranţa organului este determinată de radiosensibilitatea subpopulaţiilor de celule stem.

Doza minimă de toleranţă TD 5/5 este definită ca doza la care o populaţie dată de pacienţi şi expusă la condiţii standard de tratament nu dă mai mult de 5% complicaţii severe până la 5 ani după tratament.

Doza maximă de toleranţă (TD 50/5) este doza la care o populaţie dată de pacienţi, expusă la condiţii standard de tratament dă 50% complicaţii severe la 5 ani după tratament.

Factorii relevanţi pentru doza de toleranţă includ interrelaţia dintre parametrii terapeutici:

- volumul iradiat – fiecare organ are un spectru de curbe volum expus-doză-răspuns; Decompensarea apare când peste 50% din volumul total al organului iradiat este depăşit. În general, doza necesară pentru a produce efecte secundare creşte proporţional cu volumul iradiat, cu excepţia tractului digestiv şi SNC, care se necrozează la doze mari în volume mici.

factorul doză/timp sau efectul fracţionării. Mărimea dozei pe fracţiune va determina efectele tardive.

Acţiunea radiaţiilor asupra ţesuturilor tumorale

Tumorile sunt formate din populaţii celulare heterogene, înalt proliferative. Ritmul lor de creştere variază în timp, corespunzând iniţial unei funcţii exponenţiale de tip Gompertzian şi care apoi, îşi reduce rata de creştere prin reducerea posibilităţilor nutritive şi apariţia de zone anoxice, necrotice centrale.

Factorul de pierdere celulară (q) reprezintă proporţia de celule pierdute de ţesut sau tumoră. În tumoră, aceasta se datorează morţii lor spontane (apoptoză, moarte clonogenă) sau pierderii în ariile necrotice. În funcţie de forma histologică s-au putut evidenţia şi caracteristicile de creştere: timpul de dublare, fracţia de creştere şi pierderea celulară.

Factorii celulari care determină răspunsul tumoral la iradiere sunt:

- rata de proliferare;
- rata de recrutare în ciclu celular al celulelor „dormante";
- rata pierderii celulelor;
- rata metastazării;
- selecţia fenotipurilor radiorezistente.

Scanned with OKEN Scanner

Implicaţiile clinice ale radiobiologiei

Modelul radiobiologic clasic cuprinde:
- interacţiunea radiaţiei cu ADN;
- rolul hipoxiei cronice;
- curbele de supravieţuire celulară;
- reparaţia celulară: leziunile subletale şi leziunile potenţial letale.

Radiosensibilitatea tumorală *reprezintă doza necesară pentru a reduce populaţia celulelor replicative la 37% din numărul iniţial pe curba de supravieţuire.*

A. Radiosensibilitatea relativă în ordine descrescândă a tumorilor maligne (L. V. Ackerman. I. A. del Regato):

Tumori maligne ale ţesuturilor hematopoietice (limfoame, mielom);
Seminoame şi disgerminoame;
Sarcom Ewing al osului;
Carcinom bazocelular cutanat;
Carcinom epidermoid dezvoltat pe metaplazie din epiteliul cilindric;
Carcinom epidermoid al mucoaselor, joncţiuni mucocutanate şi piele;
Adenocarcinoame: endometru, mamar, tract gastro-intestinal, glande endocrine;
Sarcoame părţi moi;
Chondrosarcoame;
Sarcoame neurogene;
Osteosarcoame;
Melanom malign.

B. Radiosensibilitatea bazată pe reducerea tumorii la două luni după iradiere (după date din literatură):
- înaltă: limfom malign, leucemii, seminom;
- relativ înaltă: carcinom orofaringe, esofag, piele, cervix, adenocarcinom, carcinom vezical;
- medie: astrocitom;
- relativ redusă: carcinom tiroidian, mamar, bronşic, hepatic, stomac şi pancreas, renal, colon, liposarcom, condrosarcom, osteosarcom, melanom malign;
- redusă: ganglioneurinom malign, leiomiosarcom, rabdomiosarcom (în afara tipului embrionar);

Radiocurabilitatea tumorilor *depinde de localizare, extensie, comportament biologic şi factori legaţi de gazdă, doza şi calitatea radiaţiei, tipul de fracţionare.*
Este o noţiune clinică care se referă la eradicarea tumorilor loco-regionale şi reflectă efectul direct al iradierii. Relaţia dintre doza de iradiere şi posibilitatea de control a tumorii este o curbă sigmoidă; relaţia dintre toleranţa ţesutului normal şi doza letală tumorală determină indicele terapeutic fiind acceptabilă rata curei tumorii de 80-90%, cu 5-10% complicaţii (fig.16.12).

Scanned with OKEN Scanner

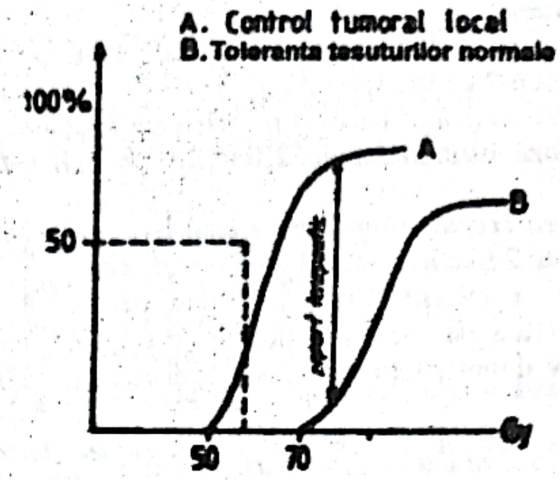


Figura 16.12. *Raportul terapeutic*

$$\text{Indexul terapeutic } (TI) = \frac{\textit{total vindecari fara complicatii majore}}{\textit{total iradiati}} \%$$

Răspunsul tumorilor la iradiere depinde de:

- Doză;
- Relaţia doză-volum tumoral;
- Timpul total de tratament: etalarea (număr de săptămâni sau şedinţe de iradiere);
- Fracţionarea dozei: doza administrată în fiecare şedinţă de iradiere.

Alegerea dozei

Doza de control a tumorii: selecţia dozei eficace depinde de probabilitatea vindecării faţă de probabilitatea complicaţiilor. Doza de control a tumorii în condiţii clinice este definită prin doza la care există 95% probabilitate de a obţine vindecarea tumorii (T. C. D. - Tumor Control Dose- 95). Din acest punct de vedere, tumorile sunt clasificate în:

- Tumori puternic radiocurabile: limfoame maligne, seminom, neuroblastom, tumora Wilms, meduloblastom, carcinom spinocelular sau adenocarcinom rezidual după chirurgie, tumori cutanate, laringiene (T_1, N_1): TCD 95 = 35-60Gy.
- Tumori radiocurabile: carcinoame ORL ($T_2 - T_3$), vezică, col uterin, ovar, pulmon: TCD 95 = 60-75 Gy.
- Tumori puţin radiocurabile: carcinoame spino-celulare şi adenocarcinoame $T_3 - T_4$. TCD 95 ≥ 80 Gy.

Relaţia doză-volum şi răspunsul la iradiere

Toleranţa scade cu creşterea volumului, deşi pentru controlul local al tumorii mari sau ganglionilor mari, sunt necesare doze mari, în timp ce pentru boala subclinică sunt mai reduse.

Modalităţi de radioterapie cu fracţionare modificată

Fracţionarea dozei este una din modalităţile cele mai eficace de ameliorare a raportului terapeutic; ea reduce doza pe fracţiune, utilizând multiple fracţiuni zilnice într-un timp total convenţional.

Scanned with OKEN Scanner

Scheme de fracţionare:

1. *Convenţională:* 180-200cGy/fracţiune × 5 fracţiuni pe săptămână, la 24 ore interval, 60-70Gy în 6-7 săptămâni.
2. *Hiperfracţionarea simplă* se bazează pe creşterea toleranţei ţesuturilor normale cu răspuns lent şi o doză totală mai mare: 2 fracţiuni pe zi, la 6-8 ore interval, 5 zile pe săptămână.
3. *Hiperfracţionarea accelerată* previne eşecul terapiei prin regenerarea tumorii în timpul tratamentului: 2 fracţiuni pe zi, la 6-8 ore interval.
4. *Hipofracţionarea*: administrează fracţiuni mari de doză 4-8Gy/fracţiune × 1-4 pe săptămână la intervale de 2-5 zile; dozele totale sunt reduse; se utilizează în tratamentul paleativ al tumorilor radiorezistente şi cu creştere lentă.

Metode de creştere a eficacităţii radioterapiei bazate pe radiobiologia experimentală

Teste predictive privind radiosensibilitatea

1. Măsurarea directă: clonogenicitatea *in vitro*; estimarea indirectă a supravieţuirii celulelor tumorale şi/sau capacitatea de reparaţie după radioterapie: rupturi ADN şi repararea micronucleilor, aberaţii cromozomice, suprimarea sintezei ADN; fracţia de supravieţuire la 2Gy (Deacon 1984) arată o corelaţie largă între SF_2 şi diferitele categorii de tumori clasificate la 5 nivele de radiosensibilitate clinică.

2. Măsurarea parametrilor: *celulari*: citometria cineticii proliferării celulare, timpul de dublare efectiv şi ploidia; *extracelulari* ce afectează radiosensibilitatea şi presiunea oxigenului în tumoră index vascularitate, pH, imaginea PET a metabolismului tumoral, spectroscopia RMN.

Combaterea hipoxiei

Radiosensibilizatori ai celulelor hipoxice: etanidazol.

Bioreductoare (tirapazamin) şi depleţia de glutation cu buthionin sulfoximin.

Creşterea concentraţiei de hemoglobină înaintea radioterapiei.

Creşterea eliberării oxigenului în ţesuturi: perfluorocarboni.

Modificarea fluxului sanguin tumoral: antagonişti de calciu, agenţi vasoactivi.

Reducerea afinităţii hemoglobinei pentru oxigen cu creşterea oxigenării celulare: clofibrat.

Combaterea rezistenţei prin hipertermie.

Asocierea chimioterapiei cu radioterapia

Modificatori chimici şi biologici ai radioterapiei

A. Terapia cu radiosensibilizatori şi radioprotectori

1. Radiosensibilizatorii: cresc citotoxicitatea radiaţiei.

A. Oxigenomimetici – cresc eliberarea de oxigen şi reacţionează cu radicali liberi radioinduşi; agenţi electronafinici acţionează ca substituenţi de oxigen, fiind substanţe avide de electroni.

B. Modularea tiolilor intracelulari

Scăderea sintezei glutationului (GSH), glutationul intracelular fiind radioprotectorul natural; depleţia efectuându-se cu buthionin sulfoximin (L-BSO); dietilmaleat (DEM).

C. Creşterea susceptibilităţii ADN la iradiere (pirimidine halogenate: bromo-, iododeoxiuridine). Pirimidinele halogenate cresc numărul de rupturi ADN şi reduc repararea celulară.

2. Radioprotectorii: diminuează leziunile radioinduse pe ţesuturile normale.

Scanned with OKEN Scanner

Compuşii sulfhidrilici (-SH) protejează şi împotriva toxicităţii citostaticelor: CIS-P, HN_2, CTX.

Radioprotectorii tiolici: amifostina (ethiol) inactivează radicalii liberi, dar trebuie administraţi cu 15-30 minute înainte de radioterapie.

B. Terapia cu biomodulatori

1. Cresc răspunsul antitumoral direct al gazdei prin:
   - stimularea numărului de celule efectoare;
   - stimularea producţiei de mediatori sensibili: limfokine, monokine.
2. Scad mecanismele supresoare.
3. Cresc apărarea gazdei, fiind el însuşi un mediator sau efector natural sau sintetic.
4. Cresc capacitatea gazdei de a tolera tratamente citotoxice.
5. Modifică caracteristicile de membrană ale celulei tumorale pentru a creşte imunogenicitatea, a modifica caracterele metastazante sau de a face celula mai susceptibilă la mecanismele imunologice sau citotoxice.
6. Previn şi reversează transformarea sau promovează maturarea şi diferenţierea celulelor tumorale.

C. Radioimunoterapia cu radioimunoglobuline:

1. Anticorpii monoclonali anti-CEA cuplaţi cu ^{131}I au fost utilizaţi în metastazele pulmonare şi hepatice ale cancerului colo-rectal.
2. ^{131}I antiferitina în hepatom; ^{123}I anticorpi monoclonali administraţi intraperitoneal în cancerul ovarian;
3. Fragmentele FAB, FAB2 cu permeabilitate vasculară crescută;
4. Anticorpi policlonali purificaţi;
5. Precursori moleculari ai proteinelor asociate tumorii: MIBG, somatostatin.

Radioterapia în practica clinică

Radioterapia singură poate fi:

- *Curativă*
- *Paleativă* (cel mai eficace tratament în metastazele osoase dureroase şi cu risc de fractură) având ca scop: citoreducţia masei tumorale, obţinerea unei perioade fără simptome (durere, obstrucţie, hemoragii), supravieţuire prelungită, confortabilă.

Cele mai frecvente *indicaţii ale radioterapiei exclusive* sunt:

-boala Hodgkin, stadiile I şi II A;
-cancerele laringelui;
-cancerele de col uterin;
-cancer de prostată;
-tumorile seminomatoase testiculare stadiile I şi IIA;
-cancerul canalului anal;
-cancerul rectal;
-cancerul pielii (cu excepţia melanoamelor).

Principalele recomandări ale curieterapiei ce permite administrarea unei doze crescute într-un volum tumoral redus, într-un timp scurt (2-7 zile)sunt:

-cancerele ginecologice (col, corp uterin, vagin);
- cancerele mamare după tratamentul chirurgical consevator;

Scanned with OKEN Scanner

- cancerele ORL (limbă, planşeu bucal, orofaringe);
- cancerele de vezică urinară;
- cancerele pielii în anumite zone;
- cancerele bronşice endoluminale;
- cancerele esofagiene.

Combinaţii radioterapie - chirurgie

Asociată: -preoperator; postoperator; pre- şi postoperatorie, intraoperatorie.

Ambele modalităţi asigură controlul local, modalităţile de acţiune fiind diferite:

Radioterapia preoperatorie

Avantajele teoretice ale radioterapiei preoperatorii sunt:

- sterilizarea celulelor tumorale la periferia tumorii, celule ce sunt cele mai susceptibile de a fi dizlocate şi însămânţate cu ocazia intervenţiei chirurgicale.
- reducerea riscului diseminării tumorale în cursul intervenţiei chirugicale.
- reducerea de volum a unor tumori voluminoase, pentru a permite rezecţia ulterioară.

Dezavantajele radioterapiei preoperatorii sunt:

- modificarea extensiei reale a tumorii sub aspect anatomo-patologic şi aprecierea mai dificilă a factorilor prognostici: pacientul este iradiat înaintea unei stadializari posibile la momentul explorării chirurgicale.
- întârzierea intervenţiei chirugicale cu riscul de a lăsa să evolueze leziunea tumorală nedetectabilă la bilanţul iniţial şi aflată în afara câmpurilor de iradiere.
- creşterea riscului complicaţiilor postoperatorii: întârzierea cicatrizării plăgilor postoperatorii, fibroza, limforagie postradică; dacă intervalul de timp între radioterapie şi chirurgie depăşeşte 2 luni modificările vasculare sunt definitive şi fibroza postradică reprezintă un factor defavorabil pentru intervenţie. Este demonstrat astăzi că o doză de 40-45Gy preoperatorie, nu împiedică mult gestul chirurgical, deşi uneori implică o întârziere a cicatrizării.

Radioterapia postoperatorie

Prezintă o serie de *avantaje* precum: indicaţie mai precisă, în funcţie de datele explorării chirurgicale şi anatomopatologice, volumul tumoral de iradiat este mai bine definit prin constatările chirugicale şi uneori de unele repere intraoperatorii (clipsuri metalice), se poate administra după cicatrizarea plăgii şi exclude acel grup de pacienţi ce nu ar prezenta un beneficiu datorită absenţei radiosensibilităţii sau indicaţiei radioterapiei postoperatorii.

Dezavantajele acestei proceduri sunt: absenţa efectului asupra însămânţării celulelor maligne cu ocazia gestului chirugical. Alterarea vascularizaţiei tumorale şi creşterea riscului de radiorezistenţă, posibilitatea riscului complicaţiilor postradioterapie pelvină şi abdominală (alterări sclerotice cicatriciale cu blocarea circulaţiei venoase limfatice şi suferinţa trunchiurilor venoase).

Radioterapia intraoperatorie

Radioterapia intraoperatorie constă în iradierea, cu abdomenul deschis, pe masa de operaţie a unor tumori profunde după expunerea chirugicală. Radioterapia intraoperatorie a fost redescoperită odată cu utilizarea energiilor înalte cu electroni sau fotoni şi necesită un echipament particular: sală de operaţie apropiată de sala de iradiere, condiţii speciale de sterilitate, echipe antrenate de chirurgi, anestezişti, radioterapeuţi. Indicaţiile sale rămân încă experimentale pentru cancerele de stomac şi rect.

Scanned with OKEN Scanner

Radiochimioterapia

Metodele terapeutice având posibilităţi diferite, scopul combinării lor este îmbunătăţirea controlului neoplaziei - radioterapia în controlul locoregional, iar chimioterapia atât în controlul local, cât şi sistemic.

Cooperarea spaţială se referă la puncte de atac diferite local sau la distanţă (controlul heterotopic) şi, concomitent, în acelaşi loc (controlul idiotopic). Chimioterapia poate steriliza extensia microscopică din afara volumului iradiat, iar radioterapia poate steriliza celulele tumorale din focarele „sanctuar", unde citostaticul nu ajunge în cantitate suficientă.

Mecanisme de interacţiune independente (independent cell kill) aditive şi sinergice sau diferite reduc apariţia celulelor rezistente la fiecare modalitate terapeutică aplicată separat, fără creşterea în paralel a efectelor toxice pe ţesuturile normale.

Creşterea indicelui terapeutic, prin sensibilizarea celulelor hipoxice, fracţionare, oxigenare tisulară.

Procesele care trebuie exploatate în scopul creşterii controlului tumoral sunt, de fapt, proprietăţile diferenţiale ale tumorilor şi/sau ţesuturilor normale - creşterea efectului la nivelul tumorii, cu scăderea efectului la nivelul ţesuturilor normale: indexul terapeutic.

1) Instabilitatea genică a tumorilor poate fi iniţial combătută prin eliminarea clonelor radio-rezistente sau chimiorezistente, printr-o modalitate combinată, administrată de la început.

2) Repopularea după radioterapie se accelerează prin reducerea tumorii şi ameliorarea nutriţiei şi chimioterapia administrată după radioterapie la câteva zile ar putea exploata acest răspuns, dar va afecta concomitent şi ţesuturile normale, care se repopulează rapid după iradiere.

3) Efecte pe ciclul celular, prin prevenirea redistribuţiei în fazele rezistente ale ciclului, prin stimularea celulelor neproliferante să intre în ciclu.

4) Hipoxia celulelor tumorale, prin sensibilizarea celulelor hipoxice, ameliorarea distribuţiei oxigenului şi creşterea recrutării în ciclul celular.

5) Liza celulară postchimioterapie, prin stimularea morţii celulare cumulative şi reducerea rapidă a masei tumorale, permite administrarea de doze mari de iradiere în volume mai mici sau/şi creşterea biodisponibilităţii citostaticului.

În tumorile solide, din punct de vedere al schemei temporale, administrarea poate fi:

1. ***Concomitentă***, favorabilă în cancerul anal, vezical, localizări ORL şi sarcoamele de părţi moi;
2. ***Secvenţială***, în care creşte atât controlul local, cât şi cel sistemic: neoplasm mamar, carcinom pulmonar cu celule mici şi tumorile pediatrice, în limfoame în scopul creşterii controlului local.

Bazele fizice şi metodice ale dozimetriei pentru fasciculele de radiaţii cu utilizări clinice

Geometria fascicolului de radiaţii (fig.16.13):

- **Fascicolul de radiaţii** se defineşte ca fiind radiaţia primară emisă de o sursă căreia i se pot impune dimensiuni şi forme variabile printr-un sistem de colimare.
- **Câmpul de iradiere** corespunde suprafeţei de secţiune a fascicolului de radiaţii, perpendicular pe axul central; poate fi precis delimitat.
- **Distanţa sursă-tumoră (DST)** corespunde distanţei între planul frontal al sursei şi centrul tumorii; ea poate fi la aparatele cu montaj izocentric 80-100 cm.

Scanned with OKEN Scanner

- **Axa fascicolului** este axa de trecere prin centrul geometric al sursei şi prin centrul geometric al colimatorului.

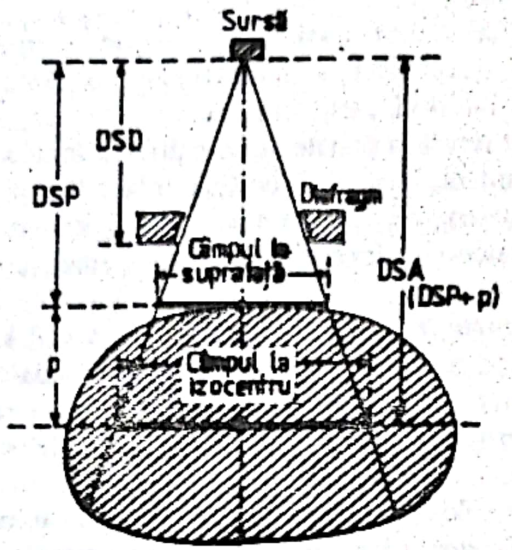


Figura 16.13. *Parametrii geometrici ai fasciculului de radiaţii*

Planul terapeutic

Planul terapeutic în radioterapie

Planificarea tratamentului în radioterapie este sinonimă cu localizarea tridimensională a volumului ţintă, prescripţia dozei, tehnica de iradiere, doza zilnică, doza la structurile critice, fracţionarea dozei, doza totală, modalităţile de administrare pentru a obţine distribuţia dorită în volumul ţintă şi documentarea dozei.

Volumul ţintă clinic include volumul tumoral format din tumora macroscopică şi extensia sa microscopică la care se adaugă o margine biologică care cuprinde posibila extensie subclinică, nedetectabilă (fig.16.14).

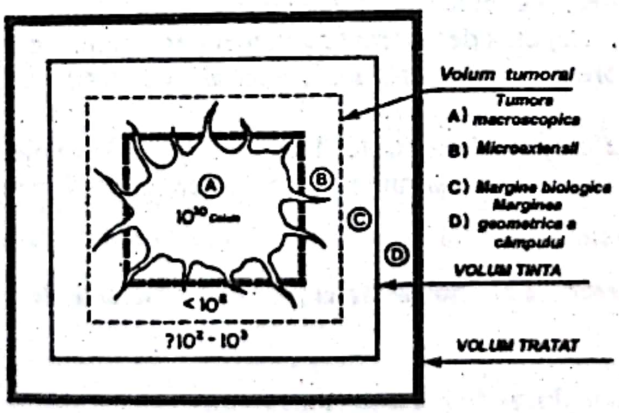


Figura 16.14. *Reprezentarea volumelor de iradiere*

Volumul tumoral este un volum-ţintă clinic de ordinul I; dacă ganglionii regionali sunt sau se presupune că ar putea fi invadaţi, ei vor forma un volum ţintă de ordinul II.

Daca tumora a fost îndepărtată chirurgical şi se efectuează radioterapie postoperatorie, atunci volumul ţintă include patul tumoral cu posibile restanţe macro- sau microscopice şi/sau ganglionii regionali.

Volumul ţintă planificat cuprinde în afara volumului tumoral si microextensiile (marginea biologică) şi o altă margine de siguranţă care este necesar să fie iradiată pentru a limita erorile datorate poziţionării, imobilizării, mişcărilor organelor în timpul respiraţiei.

Volumul de tratament ar trebui să corespundă în condiţii ideale cu volumul ţintă; datorită posibilităţilor aparatului de terapie şi a energiei fotonilor, este necesar de a iradia cu doza prescrisă, volume mai mari ca volumul ţintă.

Selecţia dozei depinde de probabilitatea vindecării faţă de probabilitatea apariţiei complicaţiilor (indicele terapeutic), de scopul propus: curativ sau paleativ.

- *Doza curativă* .Doza curativă în volumul ţintă pentru tumori clinic demonstrabile (10^8 celule) variază de la 60Gy (T_1) la 70-80Gy (T_4 peste 5 cm) în administrare şi fracţionare convenţională, 200cGy/fracţiune, 5 zile pe săptămână. Boala microscopică subclinică (10^5 celule) necesită pentru sterilizare 45-50Gy.
- *Doza paleativă* reprezintă 75-80% din cea curativă.

Etapele planificării radioterapiei (fig.16.15)

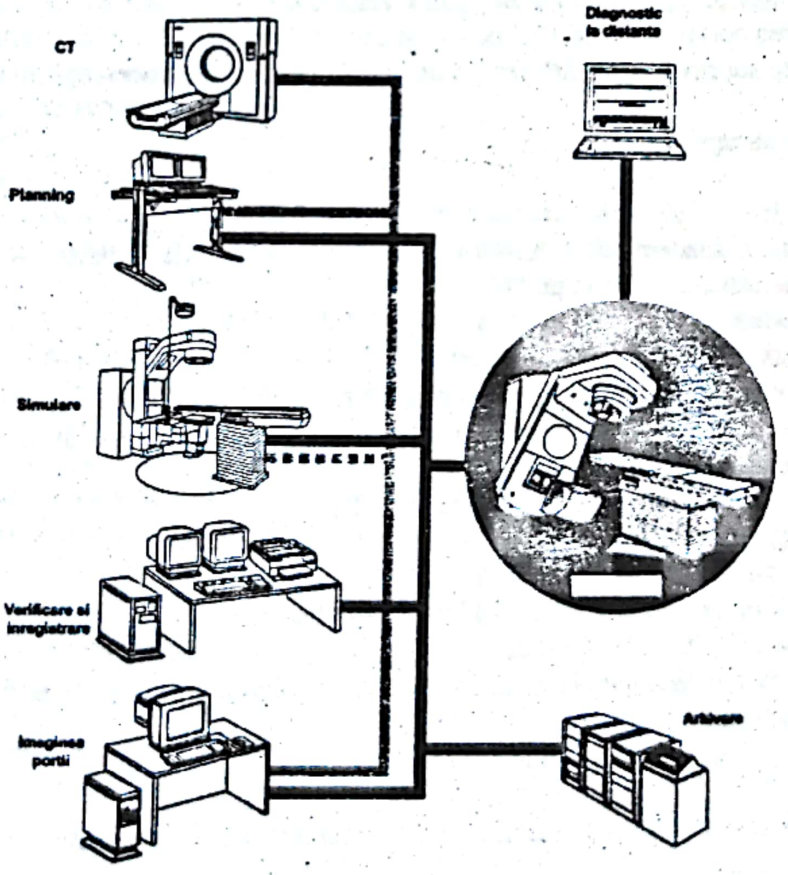


Figura 16.15. ***Etapele planificării tratamentului***

Scanned with OKEN Scanner

Preplan terapeutic:
Evaluarea clinică şi stadializare TNM.
Intenţia terapeutică: radicală sau paleativă.
Alegerea tratamentului: chirurgie, radioterapie, chimioterapie.

Planul de radioterapie:
Descrierea tratamentului.
Metoda de imobilizare a pacientului.
Achiziţia de imagini a volumului tumoral (VT) şi a datelor despre pacient.
Delimitarea volumelor ţintă (clinic tumoral, prelungiri microscopice şi volumul planificat, volumul tratat) la simulator (fig.16.15).
Alegerea tehnicii de iradiere şi setarea parametrilor de iradiere (colimare, gantry).
Trasarea izodozelor.

Administrarea tratamentului:
Prescrierea dozei.
Implementarea planului pe masa de tratament, efectuarea de filme de control.
Verificari: suprapunerea câmpurilor (simulator-aparat de radioterapie), dozimetrie clinică pentru determinarea distribuţiei dozei în volumul ţintă.
Asigurarea unei reproductibilităţi a administrării zilnice a tratamentului.
Monitorizarea tratamentului: săptămânal se evaluează răspunsul tumoral şi efectele secundare.
Înregistrarea şi raportarea tratamentului administrat.
Asigurarea controlului calităţii pe tot parcursul procesului.
Evaluarea supravieţuirii fără semne de boală şi a recidivei loco-regionale.

Limitele radioterapiei

1. Factori clinici:
- aprecierea clinică inadecvată a tumorii şi formelor solide de extensie – adenopatie regională şi metastaze la distanţă.

2. Factori fizico-tehnici:
- definirea inadecvată a volumului de tratat;
- planificarea inadecvată cu distribuţia neomogenă a dozei;
- erori de reproductibilitate prin tehnici inadecvate de poziţionare şi imobilizare a pacientului pe masa de tratament;
- lipsa tehnicilor adecvate de verificare dozimetrică.

3. Factori biologici:
- volum tumoral mare cu hipoxie celulară;
- reparaţia leziunilor subletale şi potenţial letale între fracţiunile de doză;
- variaţia radio-sensibilităţii în ciclul celular;
- lipsa cunoaşterii cineticii celulare umane şi a echivalenţilor biologici pentru scheme diferite de fracţionare;
- toleranţa limitată a ţesuturilor normale la iradiere.

4. Alţi factori:
- statusul de performanţă fizică şi nutriţional, boli asociate, tratamente anterioare.

Scanned with OKEN Scanner

Elemente de radiopatologie

Organismul este deosebit de radiosensibil la iradierea în întregime. Evident că modificările clinice sunt în funcţie de faptul dacă iradierea a fost relativ localizată sau generalizată. Toleranţa organismului variază în funcţie de caracterul radiaţiei – calitate, volum, doză, timp. În general, efectul biologic este proporţional cu: doza × volumul/timp.

Doza letală 50 (DL 50/60 zile) = 3,5Gy pe întregul corp; DL 100 = 10 – 20Gy.

Sunt utilizate scări de toxicitate radioindusă RTOG, EORTC sau SOMALENT care apreciază gradul toxicităţii tratamentului pentru fiecare ţesut/organ normal supus iradierii.

Efecte generale acute:

„Răul de radiaţii": oboseală, inapetenţă, sindrom depresiv;

Sindromul hematopoietic: scăderea leucocitelor (< 2.000/mm^3); scăderea trombocitelor (< 50.000/mm^3). în situaţia când supravieţuieşte manifestărilor intestinale la nivelul 4,5-10Gy; după 1-3 săptămâni, perioadă de latenţă, apare pancitopenia.

Efecte locale acute si tardive

1. La nivelul pielii

Leziuni acute: „arsura de raze", eritem, epidermita uscată, epidermita exsudativă (buloasă, erozivă), necroză. Regenerarea epidermului se face din stratul bazal, în sens orizontal, după 2-6 zile, iar pe verticală la 10-30 de zile.

b) Leziunile cronice apar tardiv după 5-10 ani sub formă de leziuni de hiperkeratoză, sclero-atrofice sau ulcerative cu potenţial malign, fibroză subcutanată, posttelecobaltoterapie.

2. La nivelul cavităţii orale:

- mucozite acute;
- ulceraţii;
- xerostomie tardivă.

3. Volume ţintă ce cuprind şi măduva roşie hematopoietică:

Răspunsul hematologic acut periferic începe iniţial cu scăderea numărului leucocitelor polinucleare neutrofile, limfocite şi trombocite, refacerea se face în ordine inversă. Din măduvă scad eritroblaştii, mielociţii şi megacarioblaştii. Anemia este mai tardivă, vârful maxim de depleţie celulară apărînd la 30 zile. Clinic, se manifestă prin sindrom hemoragic şi infecţios. Leziunile cronice determină:

- fibroză medulară,
- aplazie medulară, apare după iradierea terapeutică segmentară cu 30Gy în funcţie de volumul medular inclus în câmpul de tratament;
- apariţia de leucemii la 2-4 ani;

4. Tractul digestiv

a) *intestinul subţire şi esofagul.*

Leziuni acute(30Gy): eroziuni, edem, ulceraţii.

Leziuni cronice (după 45-50Gy):

- intestinale – atrofia vilozităţilor, stenoză, ulceraţii, fistule.
- rectosigmoid şi rect – depind de doza combinată prin brahiterapie şi radioterapia externă.

b) *hepatice*: hepatita radică apare la 25Gy, cu insuficienţă hepatică la 35Gy; leziunea de bază este tromboza venei centrale a lobulului hepatic.

5. Gonade – 100-200cGy opresc temporar activitatea testiculară cu depopularea de spermatogonii şi refacerea la aproximativ 70 zile; doze de 500-600cGy pot induce sterilitate definitivă. Amenoree temporară apare la 300cGy şi definitivă la 1200cGy.

Scanned with OKEN Scanner

6. Cordul

Leziuni acute: pancardita, pericardite la 40Gy; miocardopatie la 50Gy; este afectată stroma vasculo-conjunctivă a miocardului, cu fibroză interstiţială şi îngroşarea capilarelor.

Leziuni cronice: pericardita cronică constrictivă.

7. Rinichi şi tract urinar

Nefrita radică – forma hipertensivă, leziunea iniţială fiind la nivelul ghemului arteriolar glomerular.

Strictura ureterală.

Cistita radică, formă acută şi cea tardivă, cu ulceraţii, hemoragii şi fistule, fibroză.

8. Plămân

Leziuni acute: pneumonita.

Leziuni cronice: fibroza pulmonară în „geam mat" ce reproduce câmpul geometric de iradiere.

9. Osul şi cartilajul de creştere

Iradierea cartilajului de creştere duce la atrofie. Absorbţia puternică în os a radiaţiei Röntgen convenţională 250 kV poate duce la radionecroze tardive.

Osteonecroza mandibulei, apare când există infecţii dentare sau extracţii în câmpul de iradiere.

Osteosarcoamele pe zona iradiată apar tardiv, după 5 -10 ani.

10. Ochiul - cataractă radică; xeroftalmie; iridociclită.

11. Sistemul nervos central este relativ radiorezistent până la 20-40Gy, în funcţie de volumul iradiat.

Encefal: necroza focală în substanţa albă la 55Gy;

Măduva spinării: mielită tranzitorie la 45Gy; mielită transversă după 50Gy.

12. Glande endocrine (45Gy)*:*

Tiroida: hipotiroidism;

Hipofiza: panhipopituitarism;

Corticosuprarenala: hipocorticism.

Tratamentul reacţiilor adverse postiradiere (tab.16. 3).

Ţesut normal	Efecte acute	Simptome şi semne	Tratament
Piele	Eritem, descuamare uscată şi umedă, epilare	Eritem, prurit, durere	Talc, steroizi topici, antibiotice topice pentru suprainfecţii
Mucoasa faringiană	Mucozita	disfagie, hipersecreţie odinofagie, halitoza cu suprainfecţii	Igienă orală, gel xilocaină, analgezice, antibiotice pentru suprainfecţii
Esofag	Esofagita	Disfagie, odinofagie	Xilocaină, analgezice, antibiotice
Plămân	Pneumonita	Tuse, dispnee Durere pleurală	Observaţie, corticosteroizi în stări grave, excepţie pneumonia

Intestin	Gastroenterita	Greţuri, vărsături crampe, diaree	Antiemetice, în câmpuri largi cu doze crescute, antidiareeice, dietă
Vezica urinară	Cistita	Disurie, polakiurie	Analgezici locali (piridium)
Rect	Proctita	Tenesme	Anticonstipante, analgezice
Măduva osoasă	Citopenie	Astenie, hemoragii, neutropenie febrilă	Tranfuzii, reducerea timpului şi volumului de iradiere, rolul citokinelor ?

Tabel 16.3. *Efectele acute ale radioterapiei*

Efectele genetice ale iradierii

Efectul mutagen al radiaţiilor a fost demonstrat iniţial pe Vicia fava şi Drosophila de către Muller. Ulterior, se stabileşte că acest efect se datorează consecinţelor modificării acizilor nucleici din genomul celular. Există o relaţie strânsă între aberaţiile cromozomice după iradiere şi moartea reproductivă sau/şi transmiterea acestora la descendenţi. Radiaţiile ionizante cresc rata mutaţiilor; iradierea gonadelor poate duce la apariţia de anomalii genetice la descendent.

1. Aberaţii cromozomice: radiaţiile ionizante produc leziuni cromozomice de formă, număr, structură. Se observă modificări:

- ale structurii cromozomice sub formă de cromozomi dicentrici, inelari; translocaţie; fragmente acentrice;
- goluri acromatice (gaps);
- aberaţii numerice: aneuploidie; poliploidie.

2. Mutaţii genice

În afara aberaţiilor cromozomiale grosolane, se pot obţine leziuni ADN la nivelul unui singur nucleotid al secvenţei de bază; leziunile sunt denumite mutaţii genice sau punctiforme; se produc, în general, deleţii mici, citologic nevizibile. Procesul este reversibil; numărul mutaţiilor creşte cu doza, dar pot fi întâlnite şi la doze foarte mici; nu există o doză prag sub care nu există acţiune mutagenă.

Tipuri de mutaţii genice:

- autosomale dominante sau legate de sex;
- recesive;
- cu transmisie neregulată

Efecte observabile la om:

Iradierea produce modificări în funcţie de stadiul de gestaţie. În orice stadiu de gestaţie se observă modificări – moarte în perioada de implantare, malformaţii în organogeneză, hipoplazii tisulare în perioada fetală:

- perioada de preimplantare - blastogeneză (primele 10zile) poate provoca rezorbţie;
- perioada de embriogeneză – organogeneză majoră (10-40 de zile) apare avort sau malformaţii;
- perioada fetală – oprire în creştere.

Efectele teratogene ale iradierii la făt

Efect letal: după 4Gy la 40% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Din datele UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) se apreciază că:

- dozele moderate de 200cGy înainte de 2-3 săptămâni de gestaţie duc la avort;
- între 4-11 săptămâni – malformaţii severe la cei mai mulţi; la 10cGy – risc malformativ de 2-5‰.
- între 11-16 săptămâni – malformaţii ale scheletului, genitale, întârzierea creşterii, microcefalie (1Gy), întârziere mintală (>0, 4Gy); retard mental sever (0,1Sv).
- între 16-30 săptămâni – nu produce anormalităţi mari structurale, dar poate da modificări funcţionale.

Se estimează că riscul pe unitatea de doză absorbită este de 200 - 250 de decese prin cancer în plus la 104 persoane în primii 10 ani de viaţă, ½ fiind leucemii, ¼ tumori ale sistemului nervos (UN77).

Efectul expunerii parentale

Expunerea parentală la 1rem pe generaţie la 1 milion de naşteri va putea da o serie de anomalii cromozomice şi mutaţii genice suplimentare de număr sau formă; autosomale dominante sau legate de sex şi cu transmisie neregulată. S-a observat o rată crescută de aberaţii cromozomice la cei care lucrează în mediu cu radiaţii şi o creştere a anomaliilor congenitale la copiii acestora. Însă, creşterea în raport cu incidenţa naturală a mutaţiilor spontane este mică. Nu apare nici o diferenţă statistică când se compară 30.000 de subiecţi la care cel puţin un părinte a fost iradiat şi 40.000 de martori, chiar când dozele receptionate sunt în medie mai ridicate. Expunerea ambilor părinţi cu 1cGy creşte frecvenţa anomaliilor genetice de la 0,02 la 0,15 (ICRP).

Iradierea celulelor gonadice cu 40rad. gonadă dublează riscul de mutaţie spontană, la 30rad creşte riscul recesiv cu 1% pentru generaţiile ulterioare. Se recomandă ca până la vârsta de 30 ani, să nu se primească pe gonade (bărbat) > 10cGy, din aceasta fondul natural este de 4cGy.

Conduita în cazul iradierii femeii gravide: trebuie să se ţină cont de doza la embrion sau făt, momentul iradierii şi momentul prezentării la consultaţie. Riscul malformativ este mare la doze peste 10-20cGy şi se recomandă întreruperea dacă e în perioada de organogeneză. Sub 5cGy, riscul e mic, dar dacă sarcina e sub 10 săptămâni, se recomandă întreruperea sarcinii.

Efectele tardive ale radiaţiilor. Carcinogeneza

Simplele observaţii empirice au demonstrat apariţia mai frecventă a cancerului la indivizi expuşi la radiaţii, atât în expunerea generalizată, cât şi în cea localizată, atât cea externă, cât şi cea internă, prin incorporare de substanţe radioactive.

I. După radioterapie, în afecţiuni benigne:

1. 1. În spondilita anchilopoetică iradiată cu doza de 2-6Gy pe rachis (50% din măduva osoasă), frecvenţa leucemiilor creşte de 5 ori.

1. 2. După iradierea timusului: poate apare cancerul de tiroidă (nu se observă la dozele de ^{131}I utilizate în tratamentul hipertiroidiilor).

1. 3. Iradierea mastitei postpartum şi a tumorilor benigne ginecologice – leucemii.

1. 4. Iradierea în scopul epilării scalpului la copii – tumori de sistem nervos.

1. 5. După iradierea angiofibromului juvenil şi iradierea tumorilor cu mieloplaxe, osteosarcoame

2. După radioterapia antitumorală

2. 1. În cancerul de col se observă o creştere a cancerului de rect şi vezică, dar nu leucemii.

2. 2. În boala Hodgkin, riscul apariţiei leucemiilor acute creşte după asocierea chimioterapiei cu agenţi alkilanţi.

2. 3. Iradierea leucozelor cronice şi condiţionarea grefei de măduvă –leucemii.

2. 4. ^{32}P asociat cu clorambucil în policitemie – leucemii.

3. După radiodiagnostic:

3. 1. După fluoroscopii repetate toracice – cancer mamar la tinere. Timpul mediu de latenţă pentru femeile cu vîrste între 15-25 ani este de 22-25 ani.

3. 2. După Thorotrast 228 – angiosarcom hepatic.

3. 3. Examen radiologic obstetrical – leucemii.

4. Expunerea profesională la radiaţii ionizante

4. 1. Radiologi – leucemii, cancere cutanate;

4. 2. Industria nucleară – mielom, leucemii, cancer bronşic;

4. 3. Izotopi radioactivi (Radium) – osteosarcom.

4. 4. Minerii în minele de uraniu (Radonul) – cancer pulmonar.

Concluziile extrase din raportul BEIR (Biological Effects of Ionizing Radiation) III 1980 apreciază următoarele:

1. Aproape toate ţesuturile corpului sunt susceptibile la inducerea de tumori.

2. Ţesuturile variază considerabil privind sensibilitatea la inducerea de tumori.

3. Locurile unde se pot produce tumori prin iradierea întregului corp sunt: sân, tiroidă, pulmon, organe digestive.

4. Vârsta la expunere şi la momentul diagnosticului are o importanţă variabilă.

5. Perioada de latenţă e foarte lungă (decade) pentru cancere şi mai scurtă pentru leucemii.

6. Interacţiunea dintre gazdă şi factorii de mediu (ex. influenţele hormonale, expunerea şi la alţi carcinogeni, instabilitatea genetică a gazdei) – joacă un rol semnificativ în inducerea tumorilor.

7. Relaţia doză-răspuns la multe modele animale sunt cantitativ similare cu acelea pentru inducerea de tumori umane, dar uneori riscul cantitativ direct extrapolat de la animal la om nu este relevant.

Mecanismele radiocarcinogenezei

1. Efectul de iniţiere este imediat şi ireversibil.

2. Mulţi carcinogeni sunt mutageni.

3. Frecvenţa transformării celulare produsă de un carcinogen este maximă dacă expunerea apare înainte sau în timpul sintezei ADN.

4. Puterea carcinogenetică se corelează cu capacitatea cu care se leagă covalent de ADN.

5. ADN-ul modificat serveşte ca material pentru replicarea ulterioară şi fixează modificarea neoplazică.

6. Susceptibilitatea crescută la cancer se observă la cei care au genetic incapacitatea reparatorie ADN; sunt implicate mai multe locusuri care nu pot fi reparate (ex. tandem repeats) sau alte modificări genetice decât mutaţiile punctiforme.

Ipoteza celor 2 evenimente în transformarea prin radiaţii (Kennedy-Little) implică:

- instabilitate genetică ca răspuns la leziunile nespecifice.
- transformare malignă în celulele progenitor după mai multe replicări celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunea majoră este mutaţia, deleţia, inversiunea sau translocaţia secvenţelor ADN. mecanism de activare a oncogenelor.

Leziunile ADN produse de fotoni sunt:

- Ruptura unei punţi glicozidice
- Ruptura simplă a lanţului la nivelul zahar-fosfat.
- Ruptură dublă, a ambelor catene, produse în interfază pe cromozomi separaţi, producând fragmente care se pot uni dând inele acentrice având ca rezultat o deleţie sau mutaţii transmisibile ereditar în celulele germinale sau transformare malignă în cele somatice.

Iniţierea este rezultatul:

- activării unei protooncogene prin mutaţie;
- inactivării homozigote sau deleţia unei antioncogene.

Promoţia – este independentă de efectul mutagen al radiaţiei; ea necesită expuneri repetate, în doze mici, la agentul promotor; se pot promova efectele iniţiatoare prin radiaţiei sau substanţe chimice.

Progresia este un proces prin care generaţii succesive de celule neoplazice îşi cresc heterogenitatea prin presiunea selecţiei.

Bibliografie selectivă

1.Bădulescu F.- Oncologie generală. Curs pentru studenţi, Universitatea din Craiova, 1997.
2.Bild E.- Introducere în Radioterapie şi Radiooncologie, Editura Speranţa, 2000.
3.Bonadonna G., Robustelli dela Cuna- Medicina oncologică, 6 edizione, Masson, Milano 1999.
4.Casciato D.A., Lowitz B.B.- Manual of clinical oncology 3rd ed. Little Brown & Co, Boston, 1995.
5.Daly N.- Schweitzer- Cancérologie clinique, Masson, Paris, 1998.
6.De Vita V.T., Hellmann S., Rosenberg S.(ed) - Cancer principles and practice of Oncology, 6th edition, Lippincott- Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
7.Ghilezan N.- Oncologie generală, Editura Medicală, Bucureşti, 1992.
8.Horowich A. (ed)- Oncology, 1st edition, Chapman & Hall, London, 1995.
9.Larra F.- Manuel de Cancérologie, Edit. Doin, Paris, 1989.
10.Miron L.- Oncologie generală, Ed. Egal, Bacău, 2000.
11.Nagy V., Ghilezan N.- Curs de oncologie pentru studenţi, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca, Editura Mediamira, Cluj-Napoca, 1999.
12.Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J., Wagman L.D.(editori) - Cancer management: a multdisciplnary approach, 2th edition, Huntigton, New York, 1998.
13.Pollock R.E. (ed)- International Union Aginst Cancer- Manual of Clinical Oncology, 7th edition, Wiley-Liss, New York, 1999.
14.Rosenberg S.A.- Principles of surgical oncology în De Vita Jr., Hellman S., Rosenberg S.A.- JB Lippiconcott Raven, 5th edition, Philapephia, 1997.
15.Rubin P.- Clinical Oncology- A multidisciplinary approach for phisicians and students, 7th edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1993.
16.Ruddon W.R.- Cancer biology, 3th edition, Oxford University Press, New York, 1995.
17.Tannock I.F., Hill P.R.- The basic science of oncology, 2th edition, Mc Graw Hill International, 1992.
18.International Union Against Cancer- Manual of Clinical Oncology, 6th edition, Springer-Verlag, Berlin, 1994.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 17

PRINCIPIILE CHIMIOTERAPIEI ANTICANCEROASE

Date generale

În boala canceroasă există două mari categorii de tratamente:

→ *loco-regionale:* chirurgia şi radioterapia;

→ *sistemice*: chimioterapia, hormonoterapia, tratamentele biologice (cu modificatori biologici ai răspunsului imun) şi terapia genică.

Numeroase neoplazii, precum leucemiile şi limfoamele, se manifestă ca boli neoplazice generalizate la momentul diagnosticului, ce nu pot fi controlate prin terapiile locale.

Alte cancere metastazează înainte ca acestea să fie diagnosticate, iar terapiile chirurgicale şi radioterapia nu sunt eficace. O situaţie frecventă este aceea în care numeroase tumori solide prezintă caracteristici biologice de agresivitate înaltă şi dezvoltă metastaze la momentul diagnosticului.

Pentru pacienţii din această categorie de risc crescut este necesară administrarea unei terapii sistemice eficace.

Astăzi, prin terapii sistemice se înţeleg acele terapii cu: *citostatice citotoxice, agenţi hormonali sau modificatori biologici ai răspunsului imun ce pot afecta celulele canceroase din întreg organismul.*

Termenul clasic utilizat pentru tratamentul cancerelor cu agenţi citostatici sau citotoxici este *chimioterapia.* Iniţial, chimioterapia (CHT) a fost tratamentul de elecţie al metastazelor. Scopul principal al tratamentelor cu agenţi chimioterapici este prevenirea ca celulele canceroase să se multiplice, să invadeze, să metastazeze şi în final să ucidă gazda. Chimioterapia cancerului, precum aceea a bolilor infecţioase, se bazează pe principiul *toxicităţii selective*, după care o substanţă anti-tumorală se defineşte ca o substanţă citotoxică care ucide selectiv celulele tumorale, fără a afecta celulele normale.

Majoritatea citostaticelor actuale îşi exercită efectele asupra multiplicării celulare şi creşterii tumorale. Deoarece multiplicarea celulară este o caracteristică a majorităţii celulelor normale şi canceroase, citostaticele exercită efectele toxice asupra tuturor celulelor cu o rată rapidă de diseminare precum: măduva osoasă, celulele germinale sau celulele mucoaselor.

Scopul selecţiei unui citostatic eficace este acela de a identifica agenţi citostatici cu efect puternic inhibitor al creşterii celulelor tumorale dar cu efecte minime asupra celulelor normale.

Cinetica celulară şi specificitatea de ciclu a citostaticelor

Agenţii chimioterapici pot fi grupaţi în funcţie de acţiunea asupra celulelor în ciclul celular (nu în G_0); dacă celulele sunt în ciclul celular, activitatea acestora este mai crescută în anumite faze ale ciclului.

Majoritatea citostaticelor nu aparţin exclusiv unei singure categorii. Cu toate acestea, această clasificare poate fi utilă pentru înţelegerea activităţii citostaticelor.

Citostatice fazo-specifice

Substanţele citostatice foarte active împotriva celulelor într-o anumită fază a ciclului celular sunt numite citostatice fazo-specifice (tabel 17.1).

Scanned with OKEN Scanner

Implicaţiile acţiunii fazo-specifice sunt importante pentru chimioterapia cancerelor: *efectul citostaticelor fazo-specifice este redus după o singură administrare.*

Expunerea celulelor tumorale la un citostatic fazo-specific determină uciderea unui număr limitat de celule, la o doză unică, administrată rapid.

S fazo-dependente	**M fazo-dependente**
Antimetaboliţi	Alcaloizii de Vinca
Citarabina	Vinblastina
Doxorubicina	Vincristina
Fludarabina	Vinorelbina
Fluorouracil	Podofilotoxinele
Gemcitabina	Etoposid
Hidroxiureea	*Teniposid*
Mercaptopurină	Taxani
Metotrexat	Paclitaxel
Prednison	Docetaxel
Procarbazină	**G2- fazo-dependente**
Tioguanină	Bleomicin
	G1 fazo-dependente
	Asparaginază
	Corticosteroizi

Tabel 17.1. *Citostaticele ciclodependente, fazo-specifice*

Citostaticele fazo-specifice ucid un număr limitat de celule tumorale, după o expunere de scurtă durată deoarece afectează numai celulele în fazele sensibile ale ciclului celular. O doză crescută nu distruge mai multe celule. Cele mai cunoscute citostatice fazo-specifice fac parte din clasa *antimetaboliţilor* şi din clasa celor *cu acţiune pe fusul de diviziune*.

Pentru a distruge mai multe celule este necesară o expunere prelungită sau doze repetate de citostatic pentru a permite intrarea unui număr mai mare de celule în fazele sensibile ale ciclului celular. Teoretic, toate celulele ar putea fi ucise dacă nivelul de citostatic din sânge sau concentraţia intracelulară a citostaticului rămâne suficient de mare până când toate celulele populaţiei-ţintă vor trece printr-un ciclu complet. Această teorie presupune că citostaticele nu previn pasajul celulelor dintr-o fază (nesensibilă) într-alta (sensibilă).

Un număr mai mare de celule ar putea fi ucise cu un citostatic fazo-specific dacă numărul de celule din faza sensibilă ar putea fi crescut (recrutare).

Citostatice cu acţiune ciclo-dependentă

Citostaticele ciclodependente, eficace în ciclul celular dar care nu sunt dependente de o anumită fază a ciclului celular se numesc *ciclodependente fazo-nespecifice*.

Acest grup cuprinde majoritatea agenţilor alkilanţi, antibioticele antitumorale şi citostatice diverse. Unele citostatice din această categorie nu sunt în întregime fazo-specifice, ci prezintă o activitate mai crescută într-o fază sau alta a ciclului celular. Numeroase citostatice prezintă o oarecare activitate şi în toate fazele ciclului celular, deşi nu atât de evidentă asupra celulelor aflate în diviziune rapidă (tabel 17.2.).

Scanned with OKEN Scanner

Categoria	Tipul	Citostaticele caracteristice
A. Dependente de ciclu celular		
Agenţi alkilanţi	Azot muştar	Ciclofosfamida (CTX) Clorambucil Melfalan
Alkil sulfonaţi	Busulfan	
	Triazene	Dacarbazin (DTIC)
	Săruri de metal	Cisplatin (C-DDP) Carboplatin (CBDCA)
Produse naturale	Antibiotice	Dactinomicina (DCTM) Doxorubicina Daunorubicina Idarubicina
B. Nedependente de ciclu celular		
Agenţi alkilanţi	Nitrogen muştar	Mecloretamina
	Nitrozuree	Carmustin (BCNU) Lomustin (CCNU)

Tabel 17.2. *Chimioterapicele cu specificitate de ciclu celular şi ciclo-nespecifice*

Citostaticele ciclo-nespecifice

Citostaticele ciclo-nespecifice par să fie la fel de eficace când celulele maligne sunt în ciclu sau în afara lui (şi în G_0). În acest caz, citostaticele din această grupă au o acţiune similară cu cea a radiaţiilor ionizante, ambele modalităţi fiind eficace independent de prezenţa sau nu a celulelor în ciclu de diviziune. Citostaticele care fac parte din această categorie sunt: Mecloretamina (azot muştarul) şi Nitrozureele (tabel 17.2).

Bazele teoretice ale chimioterapiei anticanceroase

Există 3 concepte fundamentale ce guvernează acţiunea citostaticelor: legile lui Skipper, creşterea tumorală Gompertz şi ipoteza lui Goldie-Coldman.

Legile lui Skipper

Studiile care au condus la formularea principiilor fundamentale ale [illegible] au fost iniţiate de Skipper şi Zubrod între anii 1960-1970, utilizând celulele maligne leucemice murine din linia de cultură celulară L-1210.

Principiile descoperite pe celulele acestei linii sunt cunoscute ca *„legile lui Skipper"*. Aceste legi au derivat din observaţiile obţinute prin studiul acţiunii citostaticelor asupra celulelor leucemice murine 1210 la şoarece.

În acest model tumoral, toate celulele sunt în diviziune, creşterea celulară este exponenţială, determinând o fracţie semilogaritmică de creştere.

Legile lui Skipper, descoperite pe acest model, stipulează că activitatea CHT este influentată de biologia creşterii tumorale.

Legile formulate de Skipper sunt:

1. *Efectele citotoxice ale citostaticelor sunt o funcţie logaritmică, ceea ce presupune că o anumită doză de citostatic va distruge o fracţiune constantă de celule, indiferent de numărul celulelor prezente la începutul tratamentului (toxicitate fracţionată).*

De exemplu, dacă tratamentul reduce numărul de celule de la 10^6 la 10^5, acelaşi tratament va determina reducerea numărului de celule de la 10^4 la 10^3, adică distrugere cu un logaritm, ceea ce înseamnă descreşterea numărului de celule cu 90%.

2. *Citostaticele urmează o „cinetică de ordinul 1".*

Astfel, dacă 99% din celule sunt distruse la fiecare ciclu de chimioterapie (ceea ce înseamnă uciderea unui număr cu logaritm 2-4), se poate aproxima numărul celulelor tumorale din tumoră (de ex. 10^{11}). Devine posibil calculul numărului de cure de CHT necesare pentru distrugerea tuturor celulelor tumorale. Timpul de dedublare a celulelor tumorale este constant, îmbrăcând aspectul grafic al unei curbe de creştere semilogaritmică (fig17.1).

3. *Fracţiunea de celule tumorale distruse este independentă de numărul iniţial de celule şi nu este niciodată de 100%.*

Aceasta înseamnă că o anumită doză dintr-un citostatic distruge o fracţiune constantă (şi nu un număr) de celule, fenomen numit toxicitate fracţionată. Acest fenomen esenţial a fost observat şi analizat matematic de către radiobiologi la începutul anilor '50, pentru ca 15 ani mai târziu să fie remarcat şi la agenţii citostatici de către Skipper.

4. *O singură celulă malignă poate da naştere prin diviziune unui număr letal de celule tumorale pentru gazda tumorii.*
5. *Există o relaţie invers proporţională între numărul de celule tumorale şi posibilitatea de vindecare a tumorii maligne prin CHT.*

Creşterea gompertziană

Creşterea tumorilor maligne umane este diferită de cea logaritmică a celulelor liniei L1210. Această creştere are un aspect grafic sigmoid.

Celulele tumorale se acumulează foarte lent iniţial, deoarece numărul celulelor în diviziune este redus; ulterior apare o acumulare rapidă de celule ce ating o rată de creştere rapidă (logaritmică), ocupând 1/3 din volumul maxim tumoral. Ulterior apare o rată de creştere mai lentă, graduală, cu aspectul de „platou" pe măsură ce tumora se apropie de volumul critic care va determina moartea gazdei. Din cauza morţii celulelor tumorale şi deoarece nu toate celulele sunt în diviziune, creşterea celulelor tumorale îmbracă aspectul numit al creşterii Gompertz (după numele lui Benjamin Gompertz, matematician englez care a descris în 1825 fenomenul de descreştere progresivă a ratei de creştere, frecventă în unele sisteme biologice). Deci, creşterea tumorală urmează o cinetică gompertziană: creşterea exponenţială, caracteristică stadiilor incipiente, este urmată de o întârziere exponenţială pe măsură ce volumul tumoral creşte.

Creşterea tumorală prezintă o varietate de modele tumorale şi se pare că o simplă ecuaţie nu o poate descrie. Cu toate acestea, o curbă de aspect sigmoid aproximând curba Gompertz poate fi observată în numeroase tumori solide studiate (fig.17.1).

Dinamica creşterii celulelor Gompertz a fost cercetată de Norton şi Simon.

Aceştia au arătat că tumorile de mici dimensiuni prezintă cele mai mari rate de creştere tumorală, probabil datorită faptului că suportul nutritiv şi de oxigen este optim. Când numărul celulelor este redus, chiar şi o fracţie crescută de creştere determină o creştere redusă a celulelor tumorale. La o altă extremă a curbei gompertziene, numărul total de celule este foarte mare dar ratele de creştere tumorală sunt minime, probabil datorită numărului crescut de celule anoxice şi necrotice. În porţiunea medie a curbei,

Scanned with OKEN Scanner

creşterea atinge un maxim deoarece fie numărul total de celule aflate în ciclu este mare, fie fracţia de celule proliferate este crescută şi ca rezultat, tumora atinge 1/3 din volumul total în această fază. Câtă vreme legile lui Skipper se aplică numai fracţiei de proliferare (logaritmică) este evident că cea mai bună oportunitate (din punct de vedere cinetic) de a ucide un număr cât mai mare de celule are loc în porţiunea mijlocie a curbei când creşterea este maximă.

Se va urmări deci mărimea maximă tumorală măsurabilă (răspunsul tumoral) în porţiunea mijlocie a curbei, acesta fiind cel mai bun moment de apreciere a eficacităţii citostaticului împotriva unei tumori anumite. Un efect de ucidere logaritmică nu se va obţine în porţiunile iniţiale şi terminale ale curbei Gompertz, unde nu se va aprecia răspunsul măsurabil, deoarece fracţia de creştere este redusă.

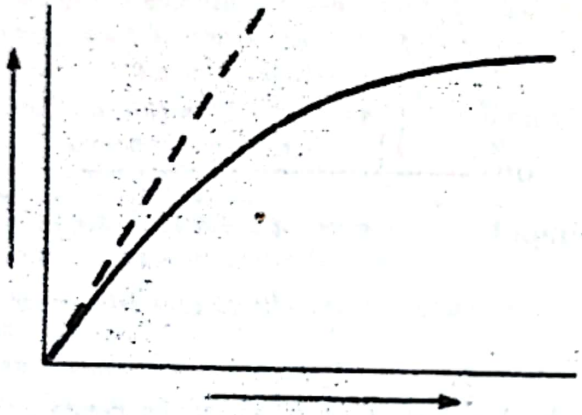


Figura 17.1. *Caracteristica creşterii tumorale: cinetica exponenţială (leucemii) şi cinetica gompertz (tumori solide)*

cinetica exponenţială – linia întreruptă;
cinetica gompertziană – linia continuă.

Legile lui Skipper, deşi aplicabile numai parţial tumorilor solide maligne au impus o serie de principii practice valoroase:

- cu cât timpul de dedublare a unei tumori la începutul tratamentului este mai scurt, cu atât răspunsul la chimioterapie este mai bun;
- timpul de dedublare a unei tumori creşte odată cu creşterea masei tumorale, iar indicele de marcare cu timidină tritiată (ce măsoară fracţia de celule în faza S) scade;
- citostaticele fazo-dependente sunt mai active în tumorile cu ritm rapid de creştere (fig. 17.2);
- răspunsul la tratament este direct proporţional cu numărul de celule aflate în ciclul celular;
- citostaticele manifestă o selectivitate pentru celulele tumorale, în măsura în care tumora posedă o fracţie mai crescută de celule aflate în diviziune; cu alte cuvinte, sensibilitatea tumorilor maligne la citostatice şi selectivitatea lor depind de caracteristicile de creştere a ţesutului tumoral;
- eşecul acţiunii terapeutice a citostaticelor este cauzat de instalarea rezistenţei biochimice.

Ipoteza Goldie–Coldman

Instalarea fenomenului de rezistenţă se datorează fenomenelor cinetice şi genetice.

Rezistenţa genetică, spre deosebire de aceea cinetică, este o funcţie a creşterii tumorale totale şi nu este numai o particularitate de creştere metastatică, deoarece rezistenţa genetică rezultă din diviziunea celulară. Deoarece micrometastazele sunt de fapt clone ale celulelor ce au suferit numeroase diviziuni în tumora primară, rezistenţa

genetică devine un factor dominant. Tumorile mari cu numeroase subpopulații tumorale oferă cel mai bun potențial pentru evoluția clonelor celulare rezistente.

Mutațiile genetice survin întâmplător și numărul clonelor rezistente la acțiunea citostaticelor crește direct proporțional cu timpul de evoluție tumorală. Creșterea tumorii și numărul clonelor rezistente este o funcție directă a numărului de celule tumorale din tumoră.

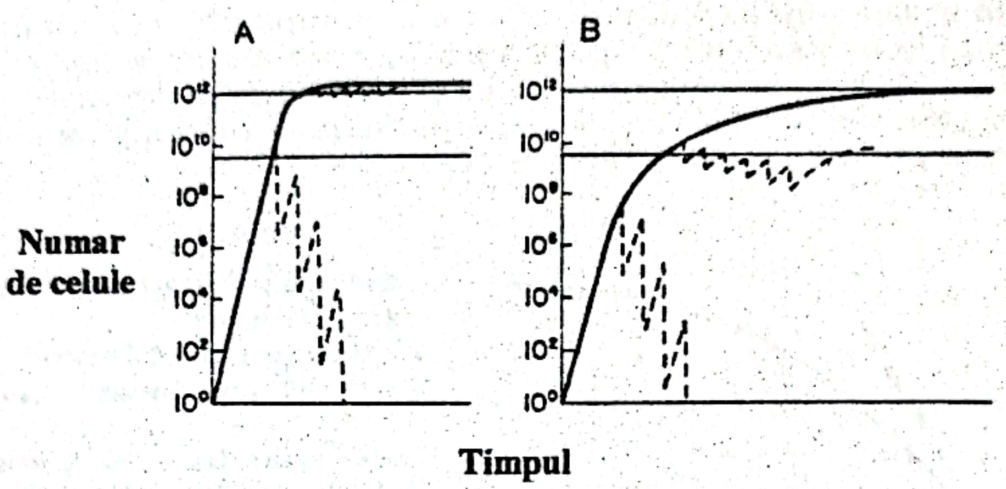


Figura 17.2. *Reprezentarea fracției celulelor ucise în tumorile cu creștere rapidă (A) și în tumorile cu creștere lentă (B)*

Probabilitatea (P) a existenței celulelor rezistente la un moment dat crește cu numărul populației celulare, prin mutații spontane somatice și se poate calcula cu formula:

$$p = \exp [- \alpha (N-1)]$$

unde: N = mărimea populației;
α = rata mutației.

O consecință importantă a dezvoltării rezistenței la citostatice pe măsura progresiei tumorale este aceea că la momentul diagnosticului majoritatea tumorilor posedă clone celulare rezistente. În 1979, Goldie și Coldman au introdus un model matematic pentru a explica rezistența la chimioterapice pe baza mutațiilor spontane.

Teoria originală a probabilității instalării chimiorezistenței a fost bazată pe studiile de pionierat ale lui Luria și Delbruck din 1940. Aceștia au descoperit că diferite culturi ale aceleiași specii bacteriene (*E. coli*) dezvoltă rezistență la infecția cu bacteriofagi, în momente diferite, întâmplătoare, înaintea expunerii la virusuri. Aceștia au putut măsura procentul de celule care au achiziționat întâmplător această rezistență prin expunerea fiecărei culturi bacteriene la bacteriofagi. Legile descoperite de Delbruck și Luria la bacterii se aplică după același model matematic și la instalarea rezistenței la Metotrexat a celulelor liniei L 1210.

Goldie și Coldman au estimat importanța pe care o poate avea acest fapt în terapia cancerului. Astfel, dacă 1g de tumoră (10^9 celule) sau $1cm^3$ este dimensiunea minimă la care tumora poate fi depistată și 10^{-5} este rata de mutație tumorală pe genă, atunci această tumoră ar putea conține 10^4 clone ce ar putea fi rezistente la un citostatic.

Astfel, o tumoră primară de 3g cu micrometastaze prezintă cu certitudine celule rezistente la chimioterapie.

Această relaţie anticipează posibilitatea ca rezistenţa la citostatice să apară chiar şi în tumorile mici. Totuşi, la administrarea a două citostatice, instalarea rezistenţei pare să fie mai puţin probabilă deoarece mecanismele acesteia sunt diferite.

Modelul Goldie-Coldman a atras atenţia asupra rezistenţei la citostatice şi a generat predicţii testabile. Astfel, acest model prevede că dacă o tumoră se dezvoltă dintr-o singură celulă care este chimiosensibilă aceasta va avea 90% şanse de a fi curabilă la o populaţie de 10^5 celule, dar aproape nici o şansă de vindecare când numărul este de 10^7 celule. Deci, tumorile de $1cm^3$ ar trebui să fie întotdeauna incurabile cu orice citostatic în monochimioterapie. Modelul Goldie-Coldman presupune că probabilitatea ca o tumoră să conţină celule chimiorezistente este în funcţie de dimensiunea tumorii şi de rata de mutaţii genetice inerente.

Consecinţa logică a acestei teorii este aceea că cea mai bună strategie de tratament a cancerului este tratamentul tumorilor în stadiile cât mai mici, înainte ca celulele să-şi dobândească fenomenul de chimiorezistenţă.

O altă sugestie derivată din acest model este aceea că uneori mai multe citostatice nu pot fi utilizate simultan, cu un index terapeutic convenabil, datorită toxicităţii sporite şi interferenţelor competitive.

Mecanismele celulare şi biochimice
Descreşterea acumulării de citostatic:
- descreşterea influxului de citostatic;
- creşterea efluxului de citostatic;
- perturbarea circulaţiei intracelulare a citostaticului.

Scăderea activării metabolice
Creşterea inactivării citostaticului sau a metaboliţilor intermediari
Creşterea reparării leziunilor ADN, proteinelor şi membranelor induse de citostatice
Alterarea ţintelor citostaticelor (cantitativ şi calitativ)
Modificarea nivelelor de cofactor sau a nivelelor de metaboliţi
Alterarea expresiei genelor:
- mutaţii ADN, amplificări sau deleţii;
- alterarea transcripţiei, translaţiei, a procesării post-transcripţie;
- alterarea stabilităţii macromoleculelor.

Mecanisme relevate numai *in vivo:*
Existenţa barierelor farmacologice şi anatomice (sanctuarele tumorale)
Interacţiuni gazdă-citostatic:
- creşterea inactivării citostaticului în ţesuturile normale;
- scăderea activării citostaticului de către ţesuturile normale;
- creşterea relativă a sensibilităţii la citostatice a ţesuturilor normale (toxicitate).

Interacţiuni gazdă-tumoră

Tabel 17.3. *Mecanismele generale ale rezistenţei la citostatice*

Mecanismele rezistenţei la citostatice

Este cunoscut că adesea o singură mutaţie determină instalarea rezistenţei la un singur citostatic. În unele cazuri poate exista mai mult de o mutaţie care să conducă la instalarea chimiorezistenţei (în cazul 5-Fluorouracil). Uneori rezistenţa genetică implică un mecanism ce poate determina rezistenţă la mai mult de un citostatic după o singură mutaţie. De exemplu, rezistenţa la toţi agenţii alkilanţi poate apare ca urmare a

Scanned with OKEN Scanner

supraexpunerii la *glutation* sau *metalotionine*, substanțe ce interferă cu radicalii liberi ai alkilanților. Mecanismele generale ale chimiorezistenței sunt prezentate în tabelul 17.3.

Mecanismele de chimiorezistență mai bine cunoscute sunt:

A. Rezistența multidrog mediată de MDR-1

Un mecanism frecvent implicat în rezistența la citostatice este cel al așa numitei *rezistențe pleiotropice* sau al *rezistenței multidrog (MDR).*

Ling și colab. în 1988 semnalau că celulele maligne pot achiziționa rezistența la mai multe citostatice prin activarea unui sistem de excreție membranară, legat de prezența proteinei p-170. Bacteriile prezintă o proteină membranară ce activează excreția toxinelor care intră în interiorul celulei. Acest sistem de excreție a evoluat la celulele mamiferelor prin formarea unui complex de excreție ce controlează eliminarea mai multor substanțe hidrofobe naturale, inclusiv mai multe citostatice. Odată activat, complexul de excreție protejează celulele canceroase de acțiunea citostaticelor prin eliminarea acestora din interiorul celulei în exterior (pompă de eflux membranar). Proteina transmembranară p170 este o glicoproteină care este identificată cu nivele crescute în celulele rezistente la citostatice. Aceasta este codificată de o familie de gene strâns înrudite numite MDR (Multi Drug Resistance): MDR1, MDR2/MDR3 în care MDR1 este asociată cu fenotipul MDR.

Glicoproteina p170 este asociată unei pompe membranare energetic-dependentă, ce servește la eliminarea toxinelor exogene sau a metaboliților endogeni din interiorul celulei; p-170 poate fi identificată în numeroase țesuturi normale precum: țesutul adrenal, epiteliul tubular renal, epiteliul jejunului și colonului, canaliculii biliari, endoteliul capilarelor cerebrale și testicul. Expresia genei MDR1 reprezintă unul dintre cele mai importante mecanisme ale rezistenței *dobândite* la citostatice. Citostaticele în relație cu rezistența mediată de MDR1 includ: antraciclinele, alcaloizii de Vinca, Paclitaxel (Taxol), Etoposid, Mitomicina C și Mitramicina.

Gena MDR poate fi activată prin carcinogeneză. Progresia tumorală și fenomenul de instabilitate genetică conduc la instalarea fenotipului MDR, chiar în absența unui tratament citostatic deoarece promotorul genei MDR este o țintă pentru produsul oncogenei „ras" și genei supresoare p53. Acest mecanism de chimiorezistență este important în rezistența tumorilor la citostatice.

Totuși, unele date sugerează că rezistența polichimioterapică poate fi semnalată în unele tumori și în absența fenotipului MDR.

Mai multe strategii au fost dezvoltate pentru a depăși rezistența la citostatice mediată de MDR1:

a. au fost identificate mai multe substanțe ce inhibă pompa glicoproteinei p170 incluzând: Amfotericina B, Colchicina, Diltiazem, Verapamil, Cyclosporina (Sandimune), Eritromicina, hormoni. Utilizarea acestora în clinică a fost limitată de imposibilitatea de a obține concentrații suficient de crescute în vivo pentru a inhiba pompa și de toxicitatea rezultată din administrarea acestor doze crescute.

b. utilizarea unor doze crescute de citostatice, inclusiv „high-dose" pentru a depăși pompa și creșterea concentrațiilor intracelulare (baza teoretică pentru chimioterapia cu doze mari și transplantul de măduvă).

c. utilizarea unor citostatice nerecunoscute de pompa glicoproteinei p-170 incluzând: Ciclofosfamida, Metotrexat, derivații de Platină.

d. utilizarea unor perfuzii continui cu doze reduse, pentru menținerea unor concentrații constante de citostatic în celulă (ex. cu Docetaxel).

Scanned with OKEN Scanner

e. transfecţia genei MDR1 într-un precursor mieloid cu ajutorul unui vector viral, ce conferă chimiorezistenţă celulelor mieloide normale, protejând seria mieloidă de citotoxicitate.

B. Mecanisme legate de topoizomeraza II

Topoizomeraza II reprezintă un alt punct în care mutaţiile pot afecta rezistenţa la citostatice. Această enzimă menţine configuraţia spaţială a ADN, permiţând trecerea lanţurilor ADN unele pe sub altele.

Activitatea topoizomerazei II este afectată de mai multe citostatice astfel încât determină o primă alterare a funcţiei ADN prin rupturile intercatenare şi dublu catenare.

Numeroase citostatice stabilizează cuplul ADN-enzimă, blocând al doilea timp – realipirea lanţurilor de ADN, clivate iniţial. Complexele citostatic-enzimă-ADN sunt reversibile, eliberând citostaticul.

Citostaticele care acţionează asupra topoizomerazei II sunt: Doxorubicina, Epipodofilotoxinele, Amsacrina, Elipticinele şi altele.

Dovada că rupturile ADN sunt produse prin acest mecanism este acumularea detectabilă a proteinei de legătură intermediară.

Fenotipul MDR poate fi dobândit prin modificări calitative ale topoizomerazei II. Rezistenţa poate fi asociată cu descreşterea nivelelor de topoizomerază II.

Mecanismul de rezistenţă la topoizomeraza II poate explica de ce unele tumori cu creştere lentă sunt rezistente la citostatice ca Doxorubicina. De exemplu, în leucemia limfatică cronică sunt prezente nivele reduse ale acestei enzime. Este de presupus că numeroase celule din compartimentul nonproliferativ G_0 prezintă nivele reduse de topoizomerază II.

C. Alte mecanisme invocate în rezistenţa multidrog

- deficite de transport membranar;
- activare biologică scăzută;
- inactivare biologică (nivele crescute de metabolizare enzimatică);
- creşterea mecanismelor de reparare ale ADN (prin ligaze);
- amplificarea genică (exemplu, enzime: dihidrofolat reductaza);
- alterarea substratelor de acţiune (enzime ADN, ARN).

D. Rezistenţa la apoptoză

Termenul de apoptoză sau „moarte programată" a fost împrumutat din imunologie în urmă cu două decenii pentru a descrie mecanismul morţii celulare, care este diferit de cel al necrozei, în care nucleul devine picnotic şi membrana rămâne intactă.

Apoptoza indusă de citostatice a fost semnalată iniţial când glucocorticoizii au fost identificaţi că activează o endonuclează în timocite.

Astăzi, se pare că mecanismul iniţial prin care majoritatea citostaticelor determină moartea celulară este acela de a determina leziuni celulare, în special genetice, în urma cărora se activează apoptoza.

Din acest motiv, rezistenţa la apoptoză reprezintă cea mai puternică formă a rezistenţei la chimioterapie. Din această perspectivă, inactivarea genei supresoare p53, ca ultim pas în progresia tumorală, prezintă o mare importanţă deoarece aceasta joacă un rol major în inducerea apoptozei, deşi mecanisme independente de cele ale p53 au fost deja descrise.

Scanned with OKEN Scanner

Atunci când celulele tumorale lezate de citostatice nu suferă moartea programată și continuă să se dividă, în ciuda defectelor genetice severe, va creşte frecvenţa mutaţiilor genice ce vor conduce la progresia tumorală accelerată.

O altă genă cu acţiune în apoptoză este *bcl-2*, iniţial evidenţiată în limfoamele maligne de joasă malignitate. Proteina ce iniţiază direct apoptoza este numită Bax, iar proteina codificată de bcl-2 îşi exercită efectele anti-apoptotice prin formarea unor heterodimeri cu proteina Bax.

Bcl-2 conferă rezistenţă la citostatice, mecanism demonstrat în limfoamele maligne.

Când apoptoza este blocată, nici un citostatic sau asociaţii citostatice în orice doză nu pot determina eradicarea completă a celulelor maligne.

Totuşi, până în prezent nu este clar stabilit dacă toate leziunile celulare post-chimioterapie sunt datorate apoptozei, inclusiv cele de după terapiile cu doze înalte.

Conceptul de intensitate a dozei

Pentru cancerele sensibile la CHT în condiţii cinetice favorabile (creştere rapidă), factorul ce limitează capacitatea de vindecare este intensitatea dozei.

Un subiect de dispută între oncologi este dacă la majoritatea citostaticelor se poate aplica relaţia doză-răspuns.

Se cunoaşte din practica clinică faptul că o reducere chiar minimă a dozelor determină o reducere substanţială a uciderii celulelor tumorale. Aceasta a condus la preconizarea noţiunii de intensitate a tratamentului, exprimată ca o medie a dozei pe săptămână în cursul tratamentului.

Deoarece citostaticele sunt foarte toxice există tendinţa de a reduce toxicitatea prin diminuarea dozelor sau creşterea intervalelor dintre ciclurile de tratament.

Hryniuk şi colab. au fondat conceptul de intensitate a dozei (dose intensity).

Aceştia au definit *intensitatea dozei* ca fiind *nivelul de citostatic administrat în unitatea de timp, exprimat în mg/m^2/săptămână în funcţie de calea de administrare*.

Intensitatea dozei standard (referinţa) pentru fiecare citostatic separat este raportul:

$$\frac{\text{Doza totală planificată per ciclu (mg/m}^2\text{)}}{\text{Timp total de administrare planificat (număr de săptămâni)}}$$

Au fost preconizate o varietate de tehnici pentru a creşte intensitatea dozei. Astfel, administrarea intratecală de Metotrexat (MTX) sau Citarabină este una dintre tehnicile de abordare a „sanctuarelor" maligne (ex. S.N.C.) utilizând doze crescute de citostatice.

Perfuziile arteriale intrahepatice sau perfuzia intraportală au fost utilizate pentru creşterea dozei primare în ficat sau în tumorile secundare.

Perfuziile de membru izolat au fost mult utilizate în tratamentul melanomului malign. CHT intraperitoneală cu Cisplatin, în cancerul ovarian (descrisă iniţial de Howell) este superioară CHT sistemice intravenoase.

Intensificarea regională a înregistrat un nivel crescut de răspunsuri locale, deşi superioritatea reală a acestora a fost demonstrată numai în administrarea intrarahidiană a MTX în leucemiile limfatice acute la copii şi administrarea intraperitoneală de Cisplatin în cancerul ovarian.

Scanned with OKEN Scanner

Importanţa intensităţii dozei derivă din presupunerea că protocoalele de CHT actuale sunt apte să determine distrugerea tumorală totală dar nu există un model, exceptând cel uman, pentru a demonstra acest concept.

Una din tehnicile clasice „de salvare" este reprezentată de administrarea dozelor crescute de MTX, urmat de calciu folinic (Leucovorin) cu scopul de a creşte cantitatea de MTX intrată în celulă. În teorie, aceasta ar determina intrarea unor doze masive în toate celulele, dar nu permite salvarea tuturor celulelor cu Leucovorin. Această tehnică permite administrarea dozelor crescute bine tolerate, fără mielotoxicitate crescută.

Din păcate, nu există date publicate care să demonstreze cu certitudine că pacienţii care primesc doze crescute de MTX supravieţuiesc mai mult decât cei trataţi cu doze convenţionale. Acele celule ce nu transportă acidul folinic în celule nu sunt salvate.

Utilizarea de Mesna (precursor de thiol) în asociaţie cu dozele crescute de Ifosfamid reprezintă o altă formă de „salvare" deoarece diminuă concentrarea acroleinei (metabolit al Ifosfamidei şi Ciclofosfamidei) în urină, susceptibilă să determine cistita hemoragică.

Tehnicile cele mai promiţătoare de salvare sunt cele ce utilizează dozele mari de citostatice cu transplant de măduvă sau celule suşă (stem) periferice (PBSC), ce permit administrarea citostaticelor cu acţiune preponderent mielotoxică (ex. agenţi alkilanţi), fără efecte secundare hematologice.

Transplantul autolog de măduvă poate compromite conceptul de intensitate a dozei, deoarece determină reacţia de rejet a grefei.

Există o largă utilizare a dozelor crescute de CHT (high dose chemotherapy) asociate cu transplantul allogenic de măduvă hematopoietică sau celule stem periferice CD34+, în limfoame maligne, cancere mamare, ovariene, mielom multiplu şi alte tumori.

Colectarea progenitorilor hematopoietici circulatori periferic se realizează prin tehnica de afereză. Numărul de celule şi eficacitatea colectării sunt crescute dacă celulele stem sunt procurate în cursul refacerii hematopoiezei după chimioterapie sau după administrarea de factori de creştere hematopoietici (G-CSF). Cea mai eficace strategie pare să fie colectarea celulelor după administrarea de chimioterapie (ex. Ciclofosfamid sau Etoposid) şi administrarea de G-CSF. După recoltarea celulelor stem (sunt necesare minim $2x10^6$ celule CD34+/kgc pentru succesul grefei) se procedează la administrarea unor doze foarte mari de chimioterapie şi/sau radioterapie, conform curbelor doză-răspuns ale fiecărei malignităţi şi respectând limitele toxicităţii altor organe nehematopoietice (ex. plămân, ficat).

Până în prezent s-a demonstrat un beneficiu al dozelor înalte (high) de CHT în limfoamele non-hodgkiniene agresive, boala Hodgkin şi leucemiile acute.

Pentru aceste localizări, pacienţii ce sunt sensibili la dozele convenţionale de CHT sunt obişnuit selectaţi pentru terapiile cu doze crescute.

Dozele crescute au fost de asemenea administrate la pacienţii cu tumori solide cu răspuns parţial iniţial (lent) la CHT convenţională, bazat pe raţionamentul că aceste tumori sunt mai puţin chimiosensibile.

Datele acestei metodologii sunt actual în curs de maturare, tehnica actuală este în curs de evoluţie ca şi studiile de detecţie şi purificare *in vivo* a celulelor tumorale.

Una din întrebările cele mai importante care aşteaptă un răspuns este următoarea: orice doză de citostatic poate determina vindecări în cele mai frecvente neoplasme, din cauza faptului că majoritatea neoplasmelor şi-au pierdut capacitatea de a suferi moarte programată ca rezultat al mutaţiilor genei p53 ?

Dacă răspunsul este da, atunci se deschide posibilitatea unor cercetări de utilizare a unei terapii de salvare utilizând celule stem necontaminate.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea citostaticelor

În prezent există peste 60 de compuşi cu utilizare clinică curentă.

Există mai multe clasificări ale citostaticelor.

Tradiţional. citostaticele au fost clasificate pe baza mecanismelor de acţiune şi a originii lor biochimice (tabel 17.4).

Agenţii alkilanţi

Agenţii alkilanţi sunt substanţe ce conţin grupe -alkil capabile să formeze legături covalente cu ADN-ul celular. O grupare -alkil este formată atunci când o grupare de hidrocarbon alifatică pierde un atom de hidrogen şi devine electronofilă.

Grupările -alkil, de ex.: -amino, -carboxil, -sulfhidril şi -fosfat se leagă de sediile electronofobe (bogate în electroni) ale ADN, ARN şi proteinelor. Sediile ADN cele mai susceptibile la alkilare sunt oxigenul din poziţia 6 al guaninei (O6) şi azotul din poziţia 7 al guaninei (N7) – „alkilare O6 sau N7".

---

1. Agenţii alkilanţi:
   1.1. derivaţii de azot muştar: Mecloretamina,Clorambucil, Melfalan, Estramustin;
   1.2. oxazofosforine: Ciclofosfamida, Ifosfamida;
   1.3. derivaţi de etilen-amină: Trietilenthiofosfamidă (Thiotepa);
   1.4. alkilsulfonaţii: Busulfan.

2. Agenţii pseudoalkilanţi (parţial alkilanţi):
   2.1. analogi structurali ai purinelor: Dacarbazina (DTIC);
   2.2. derivaţi de nitrozuree: BCNU, CCNU, Metil-CCNU, ACNU, Fotemustina, Streptozotocin.

3. Citostatice antineoplazice de origine vegetală:
   3.1. cu acţiune pe microtubulii fusului de diviziune:
   3.1. 1. alkaloizii de Vinca: Vincristina, Vinblastina,Vindesina, Vinorelbina, Vinzolidina;
   3.1.2. derivaţii din epipodofilotoxină: Etoposid, Teniposid (VM-26);
   3.1.3. taxanii: Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere).
   3.2. analogii de Camptothecin (inhibitori de topoizomerază I): Irinotecan (CPT-11), Topotecan.

4. Antimetaboliţii:
   4.1. antagoniştii de acid folic: Metotrexat, Ralitrexed, Trimitrexat, Edatrexat, Piritrexim, Lometroxol;
   4.2. analogii ai purinelor: 6- Tioguanina, 6- Mercaptopurina, Azatioprina, Pentostatin, Fludarabin fosfat, Allopurinol, Cladribina.
   4.3. analogii pirimidinici: Citozinarabinozin, 5-Azacitidină.
   Fluoropirimidine: - 5-Fluorouracil;
   - Uracil-ftorafur;
   - Floxuridină;
   - Gemcitabina.

5. Compuşii de platină: Cisplatin (C-DDP), Carbo, ..., Oxaliplatin.

Scanned with OKEN Scanner

6. Antibiotice antineoplazice:
   6.1. antibiotice ce interferă cu transcripţia: Dactinomicina (Actinomycin D);
   6.2. antracicline şi analogii antraciclinelor: Doxorubicina, Daunorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Aclarubicina, Pirarubicin, Zororubicin, Mitoxantron, Menogaril;
   6.3. antibiotice cu acţiune parţial alkilantă: Mitomicina C;
   6.4. antibiotice radiomimetice: Bleomicina.

7. Agenţi anti-tumorali diverşi: -Hexametilmelamina, Hidroxiureea, L-Asparaginaza;
   -Mitotan (Op'-DDP);
   - Procarbazină.

Tabel 17.4. *Clasificarea principalelor citostatice utilizate în oncologie*

Agenţii alkilanţi sunt dependenţi de proliferarea celulară dar nu sunt *fazo-specifici*. Un procent fix de celule sunt ucise de o anumită doză (legile lui Skipper).

Rezistenţa tumorală survine prin conjugarea eficace a glutationului sau prin supraexprimarea mecanismelor de reparare ale ADN.

Citostaticele alkilante sunt clasificate în funcţie de structurile lor chimice şi mecanismele legării covalente.

Agenţii alkilanţi determină o toxicitate preponderent hematogenă ce poate fi combătută cu ajutorul factorilor de creştere hematopoietici (G-CSF şi GM- CSF).

Agenţii alkilanţi pot determina sterilitate, mai accentuată la sexul masculin şi sunt potenţial carcinogeni (pot determina apariţia leziunilor tumorale secundare).

Antibioticele antitumorale

O largă varietate de componente ce posedă activitate antitumorală au fost izolate din substanţe naturale precum: plante, fungi şi bacterii.

Componentele active sunt astăzi sintetizate sau semisintetizate în funcţie de structura componentelor de provenienţă şi au efecte citotoxice puternice.

A. Antraciclinele

Antraciclinele – sunt antibiotice citotoxice sintetice, descoperite din întâmplare în speciile de fungi *Streptomyces peucetius*. Structura acestora este aproape similară: posedă un inel antraciclinic de bază care conţine un nucleu glicozidic legat de zahărul *daunosamina*. Antraciclinele s-au dovedit eficace împotriva a numeroase tumori solide şi hemopatii maligne. Primele antracicline descoperite au fost Daunorubicina şi Doxorubicina (Adriamicin, ADR).

Au existat numeroase dezbateri cu privire la mecanismul de acţiune al antraciclinelor antitumorale; până în prezent sunt implicate 4 mecanisme importante (Cummings şi colab.1991):

- intercalarea ADN şi inhibarea activităţii topoizomerazei II;
- formarea de radicali liberi de oxigen;
- legături covalente între lanţurile de AND;
- interacţiune membranară.

Se presupune că mecanismele cele mai active sunt intercalarea ADN şi inhibiţia topoizomerazei II.

Scanned with OKEN Scanner

B. Non-antraciclinele

Exemple: Mitoxantron (din clasa antracendionelor), Mitomicina C, Mithramicin, Actinomicina D, Bleomicina.

Antimetaboliţii

Antimetaboliţii au fost printre primele citostatice introduse în clinică. Componenţii acestei clase sunt structural omologi cu metaboliţii implicaţi în sinteza ADN şi ARN.

Aceştia exercită efect citostatic interferând competitiv fie cu metaboliţii normali, precursorii ADN şi ARN, fie cu enzimele catalitice-cheie ale căilor metabolice ce conduc la sinteza ARN şi ADN.

Datorită mecanismului de acţiune, antimetaboliţii sunt mai activi în faza S a ciclului celular (fazo-specifici) şi mai puţin activi în faza G_0. Ca urmare, aceste citostatice sunt mai eficace în tumorile care au o rată înaltă de creştere. Antimetaboliţii prezintă o curbă doză-răspuns de aspect neliniar, adică după o anumită doză nu sunt distruse mai multe celule, în ciuda creşterii dozelor (5-FU este o excepţie !). Spre deosebire de alkilanţi, antimetaboliţii determină rar o mielosupresie severă prelungită şi nu cresc riscul de malignitate secundară.

Antimetaboliţii cuprind subclasele:

- analogii de folaţi;
- analogii purinici;
- analogii pirimidinici;
- analogii de adenosină şi substituenţii ureici.

Citostaticele cu acţiune pe microtubulii fusului de diviziune

Sunt un grup de citostatice cu acţiune pe microtubulii fusului mitotic de diviziune. Microtubulii sunt compuşi din molecule de tubulină, fiecare dintre acestea fiind un heterodimer format din două subunităţi, α şi β.

Moleculele de tubulină se asamblează în microtubuli prin formarea de "protofilamente" liniare în care unităţile α sunt în contact cu cele β. Microtubulii sunt formaţi din 13 protofilamente, aliniate la capete cu aceeaşi polaritate.

După polimerizare, atât unităţile α cât şi β suferă modificări post-translaţionale în fazele mitozei. Citostaticele care afectează microtubulii determină o alterare a funcţionalităţii fusului de diviziune cu perturbarea metafazei ce determină moartea celulei. De utilitate în practica clinică sunt două clase de alcaloizi cu acţiune pe microtubulii fusului de diviziune:

- alcaloizii de Vinca;
- taxoizii (taxanii).

Principiile asocierii chimioterapicelor

Utilizându-se principiile cineticii celulare, au fost elaborate principiile asocierilor moderne ale chimioterapicelor. Polichimioterapia trebuie să îndeplinească trei importante obiective ce nu pot fi obţinute prin monochimioterapie:

a) să determine un efect tumoricid maxim, cu o toxicitate minimă pentru gazdă, pentru fiecare citostatic din asociaţie;

Scanned with OKEN Scanner

b) să ofere un spectru de acţiune care să includă şi subpopulaţiile chimiorezistente dintr-o tumoră;

c) să prevină sau să întârzie apariţia unor noi clone celulare citostatic-rezistente.

Alegerea unui scheme de chimioterapie este condusă de următoarele principii:

1. în asocierile citostatice se aleg cei mai activi agenţi în monochimioterapie, de preferinţă acele citostatice ce induc remisiunea completă;

2. se aleg acele citostatice cu mecanisme diferite de acţiune pentru a obţine efecte aditive sau sinergice asupra tumorii;

3. se aleg citostatice cu toxicitate diferită, pentru a permite asocierea în doze optime sau aproape optime ale fiecărui citostatic;

4. citostaticele trebuie administrate în doze şi scheme optime;

5. citostaticele se vor administra la intervalele optime de timp, intervalele dintre cicluri vor fi cât mai scurte posibil dar fără a determina toxicitate asupra ţesuturilor sensibile;

6. se vor asocia, pe cât posibil, citostatice cu mecanisme diferite de rezistenţă pentru a minimaliza instalarea rezistenţei încrucişate.

Evaluarea răspunsului obiectiv la chimioterapie

Evaluarea rezultatelor după tratamentul chimioterapic se face în termenii răspunsului la tratament, timpului de menţinere a remisiunii bolii (supravieţuirea fără semne de boală) şi timpului total de supravieţuire.

Cel mai rapid mod de apreciere a rezultatelor după chimioterapie este aprecierea răspunsului tumorii la tratament (în general după minimum 2 cicluri de CHT).

Aceste răspunsuri sunt standardizate în oncologie şi pot fi:

a. răspuns complet (RC) – dispariţia completă a tuturor semnelor clinice, imagistice, biologice, pentru un interval de minim 4 săptămâni.

b. răspuns parţial (RP) – descreşterea dimensiunilor tumorale cu > 50%, timp de cel puţin 4 săptămâni.

c. boală staţionară (BS) – reducerea cu < 50% a dimensiunilor tumorii, creşterea cu < 25% a leziunilor existente.

d. boală evolutivă (BE) – creşterea cu > 25% a leziunilor sau apariţia de noi leziuni neidentificate anterior.

Răspunsurile la tratament au în vedere două tipuri de leziuni: măsurabile şi evaluabile.

1. Leziunile măsurabile sunt leziuni ce pot fi măsurate efectiv prin examinare clinică sau imagistică. Aceste leziuni pot fi măsurabile:

a. *unidimensional,* într-o singură dimensiune, precum: leziuni pulmonare ce nu sunt complet înconjurate radiografic de parenchim pulmonar, mase abdominale palpabile sau mase de ţesut moale ce pot fi măsurate într-un singur diametru;

b. *bidimensional,* în cele două diametre maxime, de exemplu un nodul cutanat sau o adenopatie superficială, cu diametrul de minim 10mm sau o leziune radiologică pulmonară înconjurată complet de parenchim pulmonar aerat (de minim 10mm x 10mm pe radiografia toracică sau de minim 20mm x 20mm pe CT). Ideal, într-un studiu clinic toate leziunile ar trebui să fie măsurabile.

Scanned with OKEN Scanner

2. Leziunile evaluabile dar *nemăsurabile* cuprind leziuni ce se pot evalua dar nu se pot măsura, de exemplu:

- leziuni metastatice osoase osteolitice;
- infiltratele difuze pulmonare.

3. Leziunile neevaluabile includ:

- metastazele osteoblatice osoase;
- ascita, pleurezia, pericardita;
- leziunile prealabil iradiate, ce nu sunt în progresie;
- limfangita carcinomatoasă.

Contraindicaţiile chimioterapiei

Utilizarea CHT în tratamentul neoplaziilor maligne trebuie să ţină cont de contraindicaţiile acesteia:

a. Contraindicaţii absolute:

- bolile neoplazice în stadiul terminal;
- administrarea la gravide (se iniţiază tratamentul numai după întreruperea sarcinii sau după primul trimestru de sarcină);
- bolnavii denutriţi, caşectici, comatoşi sau cu funcţie hematologică deprimată;
- pacienţii cu neoplazii demonstrat curabile prin intervenţie chirurgicală cu intenţie de radicalitate sau radioterapie curativă;
- insuficienţă medulară recentă.

b. Contraindicaţii relative:

- situaţiile în care boala neoplazică este asociată cu grade severe de insuficienţă renală, hepatică sau cardiacă (dozele de citostatic se administrează în funcţie de valoarea constantelor biologice);
- asocierea bolii neoplazice cu coagulopatii, infecţii severe sau tulburări psihice;
- chimiorezistenţa tumorii;
- asocierea bolii neoplazice cu afecţiuni care pot fi agravate de administrarea citostaticelor (ex. fibroza pulmonară ce poate fi agravată de administrarea Bleomicinei);
- copii de vârste sub 3 luni;
- persoanele vârstnice, debilitate;
- pacienţii necooperanţi.

Aceste contraindicaţii impun adaptarea dozelor sau înlocuirea unor citostatice cu altele.

- depresia psihică sau lipsa de cooperare;
- vârsta mai mare de 75 de ani;
- indicele de performanţă 3-4 (IK<70%);
- anemie (Hb < 8g%), hiponatriemie.

Indicaţiile şi rezultatele CHT (tabel 17.5)

Scanned with OKEN Scanner

Tip de tumoră	Supraviețuiri de lungă durată (%)
A. Tumori chimiosensibile ce pot fi vindecate și în stadiile avansate	
Coriocarcinom	90%
Tumori germinale testiculare	90%
Nefroblastom Wilms	70-90%
Sarcom Ewing	80%
Rabdomiosarcom	70-90%
Limfom Hodgkin	60-80%
Leucemii acute limfoblastice la copii	70-80%
Leucemii acute mieloide	30-40%
Cancer bronhopulmonar small cell	7%
Carcinom nediferențiat cu celule mici	
B. Tumori chimioresponsive dar puțin vindecabile	
Limfoame non-hodgkin	
Cancer de col uterin	
Cancer gastric	
Cancere mamare avansate	
Cancer ORL	
Cancer vezica urinară	
Tumori cerebrale	
C. Tumori puțin chimiosensibile	
Digestive	
Renale	
Prostatice	
Tiroidiene	
Bronhopulmonar non small cell	
Melanom	

Tabel 17.5. *Indicațiile și rezultatele chimioterapiei*

Efectele toxice ale medicației anticanceroase

Constituie unul din obstacolele majore semnificative alături de chimiorezistență în eficacitatea citostaticelor.

Referiri scurte asupra toxicității specifice ale fiecărui citostatic au fost efectuate la prezentarea citostaticelor. Toxicitatea citostatică poate fi acută și cronică.

Manifestări acute – sunt cele care se observă imediat după administrarea unui produs, până la câteva zile după administrare. Manifestările toxice acute sunt reversibile în general și necesită evaluare după o scală standardizată (cea mai frecventă este cea OMS – vezi tabel 17.6).

Scanned with OKEN Scanner

TOXICITATE	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
HEMATOLOGICĂ					
Hemoglobina (g%)	> 11,0	9,5-10,9	8-9,4	6,5-7,9	< 6,5
Leucocite (x 1.000/mm3)	> 4,0	3-3,9	2-2,9	1-1,9	< 1,0
PMN (x 1.000/mm3)	> 2,0	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Trombocite (x 1.000/mm3)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hemoragie	absentă	peteşii	moderată	medie	f. importantă
GASTRO-INTESTINAL					
Bilirubina	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Transaminaze	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N
Fosfataze alcaline	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N
Mucoasa bucală	fără modificări	dureri, ulceraţii	eritem, ulceraţii alim.solidă posibilă	ulceraţii,doar alimentaţie lichidă	alimentaţie imposibilă
Greţuri, vărsături	absente	greţuri	vărsături tranzitorii	vărsături care necesită trat.antiemetic	vărsături incoercibile
Diaree	absentă	tranzitorie < 2 zile	tolerabilă,dar > 2 zile	intolerabilă ce necesită trat.	hemoragică, deshidratare
URINARĂ					
Proteinurie	absentă	< 0,3 g%	0,3-1g%	>1g%	sindrom nefrotic
Hematurie	absentă	microscopică	macroscopică	macroscopică, cilindri	anurie
PULMONARĂ	absentă	simptome uşoare	dispnee de efort	dispnee de repaus	repaus complet la pat
FEBRA MEDICAMENTOASĂ	absentă	< 38 °C	38-40 °C	>40 °C	febră cu hipotensiune
REACŢIE ALERGICĂ	absentă	edem	bronhospasm ce nu necesită reanimare	bronhospasm ce nečesită reanimare	şoc anafilactic
CUTANATĂ	absentă	eritem	descuamări, vezicule, prurit	descuamări, ulceraţii	dermatită exfoliativă, necroză cu exereză
ALOPECIE	absentă	minimă	limitată, în plăci	completă, dar reversibilă	ireversibilă
INFECŢIOASĂ	nu	minoră	moderată	majoră	hipotensiune
NEUROLOGICĂ					
Stare de conştienţă	vigilă	alterarea stării de veghe	somnolenţă <50% din orele de veghe	somnolenţă >50% din orele de veghe	comă
Periferică	absentă	uşoară	moderată	severă	intolerabilă
Constipaţie (b)	absentă	uşoară	moderată	severă	intolerabilă
Durere (c)	absentă	uşoară	moderată	severă	intolerabilă
CARDIACĂ	absentă	nu necesită inter. tratament	necesită inter. şi tratament	responsivă la tratament	neresponsivă la tratament

Tabel 17.6. *CLASIFICAREA O.M.S. A EFECTELOR TOXICE ACUTE ŞI SUBACUTE ALE UNUI TRATAMENT ANTICANCEROS (GRADELE DE TOXICITATE)*

(a): N = limita superioară a valorii normale,
(b): cu excepţia încetinirii tranzitului secundar utilizării narcoticelor;
(c): sunt considerate doar durerile în raport cu tratamentul şi nu durerile legate de boala propriu-zisă.

Scanned with OKEN Scanner

Toxicitatea hematologică

Toxicitatea hematologică este cea mai frecventă dintre toxicităţi şi este legată de utilizarea majorităţii claselor de citostatice. Aceasta afectează toate liniile hematopoietice:

- linia eritrocitară: anemii (ce justifică administrarea de concentrat eritrocitar, factori de creştere şi eritropoietină);
- linia plachetară: trombocitopenii (valori de 30-100.000/mm^3 ce justifică administrarea de concentrate plachetare, IL-6);
- linia albă: neutropenii, ce pot fi severe, responsabile de manifestările de tip infecţios, justificând urmărirea periodică până la depăşirea nadirului.

Factorii de creştere hematopoietici (C-GSF) sunt acum disponibili pentru a preveni episoadele de neutropenie (în particular febrile) după chimioterapia potenţial aplaziantă.

În schemă recomandată actual pentru G-CSF (Filgrastim, Neupogen) ca şi pentru GM-CSF (Sargramostin, Leukine, Leucomax) doza este de 5μg/kgc, s.c., din ziua următoare administrării CHT şi până la obţinerea unui număr de GA> 10.000/mm^3 (adică din ziua a 4-a şi până la a 11-15-a).

Indicaţia va depinde de intensitatea CHT, de riscul de aplazie şi de raportul dintre beneficiul terapeutic şi costul tratamentului.

Toxicitatea hematologică constă din: anemie, leucopenie, trombocitopenie şi este comună marii majorităţi a citostaticelor, excepţie făcând Bleomicin, Asparaginaza şi Vincristina. Acest tip de toxicitate comportă un risc vital în cazul neutropeniilor <500/mm^3 (şoc septic), trombocitopeniilor < 30.000/mm^3 (risc hemoragic).

Prognosticul aplaziilor severe a fost ameliorat în ultimii ani de:

- utilizarea empirică precoce a antibioticelor cu spectru larg în caz de neutropenie;
- utilizarea factorilor de creştere (G-CSF, GM-CSF) pentru profilaxia neutropeniei severe;
- utilizarea eritropoietinei pentru anemia postchimioterapie;
- administrarea de concentrate leuco-plachetare şi factori de stimulare trombocitară în trombocitopenii.

Toxicitatea digestivă

Toxicitatea digestivă se manifestă cu o varietate de simptome precum:

- greţuri şi vărsături (mai ales după C-DDP, DTIC şi ARA-C);
- diaree (5-FU, CPT-11);
- constipaţie (alcaloizii de Vinca);
- toxicitate mucoasă – mai ales după MTX (rareori: xerostomie, esofagită, alterarea gustului).

Este datorată lezării constante de către citostatice a mucoasei intestinului subţire (survenind după administrarea de nitrogen muştar, CTX, CCNU şi Procarbazin) ale cărei celule epiteliale prezintă un „turn-over" foarte rapid (durata de viaţă de 24 de ore, cu alterarea barierei intestinale). Deşi o toxicitate digestivă este mai puţin gravă ca aceea hematologică, totuşi determină o scădere a complianţei pacienţilor pentru tratamentul citostatic.

Introducerea în clinică a antiemeticelor, a agenţilor antiserotoninergici (anti-H3) de tip Ondansetron (Zofran, Osetron) şi Granisetron (Kytril) au modificat practic profilul acestei toxicităţi, controlând emeza la peste 75% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Toxicitatea cardiacă

Toxicitatea cardiacă este frecvent cronică şi mai rar acută. Substanţele citostatice determină injurii directe asupra cordului sub forma leziunilor acute (disritmii) sau alterări cronice asociate cu insuficienţă cardiacă.

Cele mai cardiotoxice citostatice sunt antraciclinele.

Toxicitatea lor se poate manifesta prin disfuncţie cardiacă acută, particular supraventriculară. tahiaritmii (la administrarea în bolus).

Aritmiile pot fi asociate cu modificări ECG, inclusiv modificări ale segmentului ST-T, microvoltaj, unde T de flutter, ectopie ventriculară şi atrială. Aceste efecte acute pot surveni la peste 40% din pacienţii ce primesc în bolus ADR şi obişnuit sunt tranzitorii.

CTX şi 5-FU la doze crescute pot determina necroză miocardică acută (foarte rară).

Riscul de a dezvolta cardiomiopatie este în relaţie cu doza totală cumulativă de antracicline. Astfel, riscul de a dezvolta cardiomiopatie semnificativă este de 7% la doze de 550mg/m^2, de15% la 600 mg/m^2 şi de 30%-40% la 700 mg/m^2 de ADR.

Alţi factori de risc includ iradierea mediastinală şi vârsta avansată.

Dexrazoxan este agentul protector pentru cardiotoxicitatea indusă de antracicline dar trebuie urmărit a nu se depăşi doza totală cumulativă de antracicline utilizată (550mg/m^2 pentru Doxorubicină şi 900 mg/m^2 pentru Epirubicină !).

Alopecia

Este un incident frecvent foarte dificil tolerat. Prevenţia alopeciei medicamentoase poate fi asigurată parţial prin utilizarea căştilor refrigerator cu gheaţă la momentul administrării citostaticelor.

Toxicitatea pulmonară

Efectele acute pulmonare sunt posibile după MTX prin apariţia unor pneumopatii interstiţiale acute alergice. Cea mai frecventă toxicitate pulmonară poate surveni după Bleomicin (BLM) şi se caracterizează histologic prin prezenţa de leziuni interstiţiale cu exsudate fibroase, proliferare atipică de celule epiteliale alveolare şi metaplazie epidermoidă a bronhiolelor terminale, modificări care conduc în final la fibroză interstiţială extensivă. Manifestările cronice pulmonare sunt mai rare. Fibrozele pulmonare au fost semnalate la BLM după doze totale cumulative de 300mg/m^2. Alte citostatice sunt de asemenea responsabile pentru fibroza pulmonară: Mitomicina C (la o doză > 30mg/m^2) şi Busulfan (la o doză > 300mg/m^2).

Nefrotoxicitatea şi cistita hemoragică

În general, majoritatea citostaticelor ce determină leziuni toxice renale provoacă şi injurii la nivelul tubilor renali. Citostaticul cu risc de nefrotoxicitate este Cisplatinul (C-DDP), care determină leziuni atât la nivelul tubilor proximali cât şi distali.

Metodele de reducere a toxicităţii la C-DDP includ hidratare energică cu ser fiziologic: 2-3l în 8-12 ore. Astfel, la doze de 50mg/m^2 se folosesc 2l de soluţie salină 0,45% şi Dextroză 5% în 2 ore cu 40mg Furosemid la începutul perfuziei şi 12.5ml Manitol odată cu C-DDP. La doze mai mari se administrează o perfuzie cu: 1000ml ser glucozat 5%, în soluţie salină 0,45% cu 10mEq KCl în 2,5 ore, urmat de C-DDP dizolvat în 1000ml ser glucozat 5%, în soluţie salină 0,45% cu 25mg Manitol, în 2,5 –3 ore şi perfuzie de 1250ml dextroză 5%, în soluţie salină 0,45% cu 10mEq KCl/l, după administrarea citostaticului.

Scanned with OKEN Scanner

C-DDP este asociat cu anomalii electrolitice, inclusiv hipomagneziemie şi pierdere renală de sodiu. Tratamentul include administrarea de magneziu p.o. sau i.v.

CTX şi IFM sunt asociate cu apariţia cistitei hemoragice la circa 10% din pacienţi după terapia cu doze uzuale.

Toxicitatea germinală

Unele citostatice determină alterarea funcţiilor de reproducere, mai ales la bărbaţi. Alchilanţii sunt cel mai frecvent implicaţi în azoospermie şi amenoree secundară. La femei amenoreea survine la 3-4 luni de la administrarea tratamentelor. Mecloretamina determină sterilitate la pacienţii trataţi pentru boală Hodgkin cu protocolul MOPP.

Recuperarea este variabilă şi depinde de vârsta la care tratamentul citostatic a fost instalat. La femeia tânără reversibilitatea este de peste 50% din cazuri.

Nu au fost semnalate anomalii particulare fetale la copiii născuţi din părinţi ce au primit o chimioterapie anterioară. La bărbaţi sterilitatea poate atinge 100% şi impune prelevarea de spermă înaintea CHT şi conservarea sa la pacienţii tineri.

Precauţiile utilizate în manipularea medicaţiei anticanceroase

Manipularea CHT impune precauţii speciale din cauza efectelor imediate determinate de proprietăţile caustice (iritante, vezicante) ale unor alchilanţi dar şi a efectelor genotoxice ale acestei categorii de medicaţii.

Precauţiile care se impun sunt: manipularea cu mănuşi, mască, în locuri special amenajate departe de curenţii de aer, de preferat în cabine cu curenţi de aer laminari (hotă cu flux de aer vertical, cu vitrină-ecran). Se va evita aerosolizarea medicamentelor în cursul solubilizării lor. Persoanele ce manipulează citostaticele trebuie să aibă o pregătire specială.

Efectele toxice cronice

Prin definiţie, efecte toxice cronice apar după administrări repetate ale unuia sau mai multor medicamente. Frecvent se poate stabili o relaţie între riscul de toxicitate cronică şi doza cumulativă administrată. Acestea sunt inconstant reversibile.

Toxicitatea hematologică

Toxicitatea hematologică (medulară) este unul din cele mai frecvente şi mai grave efecte cronice. Alchilanţii sunt în majoritate responsabili pentru epuizarea potenţialului hematopoietic medular (ex. Busulfan, Nitrozuree, Mitomicina C), ce induce citopenii prelungite, uneori ireversibile.

Un alt aspect al toxicităţii cronice este riscul de dezvoltare a leucemiei secundare, favorizat de medicaţia alchilantă şi VP-16 sau prin asocierea RT. Adesea pot surveni leucemii mieloide (la 5% din cei vindecaţi de boala Hodgkin). În 1 din 4 cazuri, tipul de leucemie este dificil de deosebit de leucemiile mieloide clasice.

Toxicitatea cardiacă

Toxicitatea cardiacă determinată de antracicline este cumulativă.

Patogeneza cardiotoxicităţii determinată de antracicline este parţial mediată de radicalii liberi, prin perturbarea funcţiilor mitocondriale.

Scanned with OKEN Scanner

Urmărirea pe termen lung a pacienţilor ce au fost trataţi cu antracicline a demonstrat posibilitatea de apariţie a toxicităţii cardiace la peste 5 ani după expunerea la Doxorubicină.

Disfuncţia cardiacă este manifestată ca insuficienţă cardiacă congestivă sau aritmii şi poate surveni la pacienţii asimptomatici. S-a estimat ca aproximativ 5% din cei ce supravieţuiesc la 10 ani după expunerea la Doxorubicin vor prezenta cardiotoxicitate.

Studiul funcţiei ventriculare stângi şi mai ales a fracţiei de ejecţie sistolică măsurată ecografic sau scintigrafic are o foarte bună valoare.

Mai multe tehnici pot fi astăzi utilizate pentru monitorizarea funcţiei cardiace şi diagnosticul infraclinic al leziunilor cardiace. Mijloacele neinvazive includ: ecocardiograma, ventriculograma cu radionuclizi (multiple-gated acuqisition [MUGA] scan). Dintre mijloacele invazive, puncţia-biopsie endomiocardică transcutană poate depista precoce leziunile miocardice.

Manifestările neurotoxice

Neurotoxicitatea este observată după administrarea de MTX simultan cu radioterapia şi constă în atrofie corticală cu dilataţie ventriculară şi apariţie tardivă de calcificări în substanţa albă. Ulterior, se poate instala un tablou de atrofie corticală.

Manifestările toxice hepatice

Toxicitatea hepatică este dificil de analizat. *Boala veno-ocluzivă hepatică* poate surveni după doze înalte de CHT sau RT a ficatului.

Patologic este caracterizată printr-o obliterare netrombotică a venelor mici şi intrahepatice. Tabloul clinic include dureri abdominale superioare, hepatomegalie, ascită. icter şi creştere ponderală.

Printre medicamentele care antrenează tulburări cronice hepatice, mai cunoscute sunt Metotrexat şi Citarabina.

Manifestări toxice reno-urinare

Incidenţa cistitei hemoragice poate creşte la 40% din cei ce primesc doze crescute de CHT pentru transplantul de măduvă. Pacienţii pot prezenta hematurie microscopică (93%) sau hematurie macroscopică (78%).

Uroprotecţia se face cu sodium-2-mercaptoetansulfonat (Mesna, Uromitexan), ce se leagă de *acroleină*, metabolitul urotoxic produs de oxazofosforine (Ciclofosfamidă. Ifosfamidă) responsabil pentru cistita hemoragică.

Doza adecvată de sodium-2-mercaptoetansulfonat (Mesna) este controversată. dozele recomandate variază între 60-100% din dozele de Ciclofosfamid şi Ifosfamid.

Schema optimă nu este definită, dar administrarea trebuie să înceapă înaintea administrării alchilanţilor.

CTX şi IFM sunt asociate cu hiponatremie şi un sindrom similar cu cel al secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) sau un defect de excreţie al tubului renal proximal manifestat prin scăderea serică a bicarbonaţilor, pierdere de acid uric, fosfaţi, glucurocalciu şi aminoacizi.

Toxicitatea neurologică periferică

Toxicitatea neurologică poate surveni după administrarea alcaloizilor de Vinca şi poate determina manifestări de tipul polinevritei şi sindroamelor pseudoocluzive.

Derivaţii de platină sunt responsabili de neurotoxicitatea de tip cumulativ.

Manifestările neurologice de tip central (convulsii) observate după VCR sunt rare.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea de 5-FU şi Citarabină în doze crescute poate fi responsabilă de sindroamele cerebeloase uneori ireversibile.

Administrarea intratecală (repetată) a MTX poate fi responsabilă de arahnoidită.

Toxicitatea dermatologică

Administrată în doze terapeutice, medicaţia antineoplazică determină în mod cu totul excepţional efecte toxice la nivelul pielii. Efectele toxice rare observate după administrarea de Doxorubicină lipozomală includ: rash cutanat, ulceraţii ale pielii, dermatită, depigmentare cutanată, eritem multiform, psoriazis, urticarie şi necroză cutanată.

Extravazarea la locul administrării determină necroză mai ales după ADR, Actinomicin D, Melfalan, Taxol.

Severitatea necrozei depinde de cantitatea de chimioterapic extravazat.

Reacţiile de hipersensibilizare şi alergice sunt frecvente după taxoizi.

Fotosensibilizarea

Prezintă aspectul unor injurii chimice ale tegumentelor şi se manifestă prin eritem, vezicule, hiperpigmentare şi descuamare.

Reacţiile fotoalergice pot surveni după: DTIC, 5-FU, MTX, VLB, Procarbazină.

BLM poate fi asociată cu hiperpigmentare cutanată, ca şi Busulfanul.

Efectele secundare, acute şi tardive, numeroase, ale citostaticelor determină necesitatea combaterii acestora pentru a nu periclita nu numai viaţa dar şi calitatea vieţii pacienţilor. Din această necesitate, în ultimii ani s-au dezvoltat numeroase categorii de substanţe încadrate în grupa „modificatori ai răspunsului la tratamentul antineoplazic". Numărul acestora este în continuă creştere şi această medicaţie îşi aduce o contribuţie importantă la succesele din ce în ce mai extinse ale medicaţiei citostatice actuale. Cunoaşterea şi mânuirea acestei medicaţii constituie o obligaţie a oncologului medical. Tabelul 17.7 prezintă o clasificare acestei medicaţii.

I. Agenţi care diminuă toxicitatea agenţilor antineoplazici

A. Chimioprotectori – diminuă toxicitatea la nivelul celulelor normale

1. chimioprotectori pleiotropi: Amifostina (WR 2721, Ethiol)
2. chimioprotectori exclusiv ai unor organe
   a. prin antagonizarea directă a efectelor citotoxice:
      1. tiosulfat
      2. dietil-carbamat
      3. ORG 2766
      4. glutation
      5. probenicid
   b. prin antagonizarea metaboliţilor toxici
      1. mesna
      2. dexrazoxan

B. Chimiocorectori – diminuă toxicitatea fără a influenţa mecanismul de acţiune al citostaticelor

1. Antiemetice
2. Factori de creştere hematopoietici:
   a. pe linia leucocitară: G-CSF, GM-CSF
   b. pe linia megacariocitară: PIXY 321
      Interleukina-1,

Scanned with OKEN Scanner

Interleukina-3 şi SC- 55494
Interleukina-6
Interleukina -11
Trombopoietina

c. pe linia eritrocitară: Eritropoietina

II. Agenti care cresc efectul citotoxic asupra celulelor tumorale

A. Chiomiosensibilizatori:

1. agenţii fizici (O_2)
2. derivaţi nitroimidazol

B. Chimiomodulatori

1. modulatori biochimici: acidul folinic
   imunostimulatori: Levamisol
   Interferon alfa şi gama
   Interleukina-2
2. agenţi care diminuă rezistenţa la citostatice (MDR, p170):
   - Chinidina
   - Trifluoperazina
   - Ciclosporina
   - Verapamil
   - Tamoxifen
   - Toremifen
3. retinoizii

Tabel 17.7. *Modificatorii răspunsului post-tratament antineoplazic*

Locul chimioterapiei în tratamentul multimodal

Chimioterapia reprezintă tratamentul cancerului prin substanţe chimice ce distrug rapid celulele tumorale aflate în diviziune.

După 50 de ani de dezvoltare terapeutică, citostaticele şi-au demonstrat utilitatea prin:

- capacitatea de a vindeca singure un număr de cancere: leucemii acute, limfoame, boala Hodgkin, cancerele sferei ORL la adult.
- capacitatea de a contribui la vindecarea unor cancere, în asociaţie cu radioterapia şi chirurgia, în stadii precoce de boală, precum: cancerele de sân, ovar, osteosarcoamele.
- capacitatea de a creşte speranţa de supravieţuire la cei cu tumori maligne în stadii avansate: cancerele de pulmon, ORL.

Progresele actuale ale CHT s-au concretizat atât în descoperirea unor noi agenţi citostatici cât şi în controlul mai bun al efectelor secundare prin noi medicaţii antiemetice, hematologice, de reanimare specifică şi antiinfecţioasă.

După locul pe care-l ocupă în secvenţa terapeutică, CHT poate fi: iniţială ("de inducţie"), adjuvantă, neoadjuvantă (primară) şi loco-regională.

Chimioterapia iniţială (de inducţie)

Este tratamentul principal al acelor tumori reputate ca fiind chimiosensibile, indiferent de stadiu, în timp ce celelalte modalităţi terapeutice loco-regionale (chirurgia şi radioterapia) joacă un rol ocazional.

Se utilizează asociaţii de chimioterapice cunoscute ca active, administrate în doze optime, perioade variabile de timp.

Scanned with OKEN Scanner

Principalele indicaţii ale CHT iniţiale sunt:
- limfoamele maligne Hodgkin şi non-hodgkiniene;
- coriocarcinomul placentar;
- mielomul multiplu;
- cancerele testiculare nonseminomatoase;
- cancerele pulmonare cu celulă mică (small cell);
- unele cancere ale copilului: neuroblastomul, rabdomiosarcomul, sarcomul Ewing.

Chimioterapia sistemică este de asemenea utilizată în tratamentul cancerelor metastatice pentru marea majoritate a tumorilor, chiar şi a celor considerate moderat chimiosensibile.

Cancerele renale, melanoamele maligne şi cancerele digestive sunt considerate puţin chimiosensibile.

Chimioterapia adjuvantă

Chimioterapia adjuvantă presupune administrarea citostaticelor sistemice după ce tumora primară a fost tratată radical printr-o altă modalitate terapeutică (ex. radioterapia şi/sau chirurgia).

Tratamentele adjuvante reprezintă o opţiune pentru acele cancere la care s-au obţinut răspunsuri terapeutice în formele avansate sau metastatice de boală (formele chimiosensibile). Deoarece răspunsul local a fost obţinut deja printr-o altă metodă terapeutică, scopul principal al terapiei adjuvante îl reprezintă supravieţuirea fără recidivă.

CHT adjuvantă este indicată în programul terapeutic al acelor cancere ce prezintă un risc crescut de metastazare pentru care există o CHT demonstrată ca eficace.

Un bun exemplu îl reprezintă cancerele mamare cu invazie ganglionară axilară la femeile în premenopauză, pentru care o CHT de scurtă durată (6 cicluri) permite ameliorarea supravieţuirii fără recidivă şi a supravieţuirii globale.

Diversificarea markerilor tumorali a permis precizarea şi a unor subgrupe de pacienţi cu cancere mamare fără invazie axilară, care ar putea beneficia de chimioterapie adjuvantă. La pacientele în postmenopauză cu invazie ganglionară axilară, tratamentul hormonal cu antiestrogeni pe o perioadă lungă reprezintă tratamentul optim.

În ultimii ani studiile clinice randomizate au demonstrat avantajele utilizării CHT sistemice şi în alte cancere precum:
- cancerele de colon în stadiile local avansate (Duckes B şi C): CHT cu 5-FU şi acid folinic;
- cancerele testiculare non-seminomatoase (stadiul II Boden);
- osteosarcoamele adultului;
- cancerele ovariene;
- cancerele vezicii urinare.

Pentru alte localizări neoplazice precum sarcoamele de părţi moi cu grad crescut de malignitate. cancerele ORL şi melanoamele maligne, cancerele digestive, bronhopulmonare. beneficiile CHT adjuvante urmează a fi demonstrate de studiile comparative. În absenţa unor probe clinice evidente, CHT adjuvantă pentru aceste cancere nu se recomandă ca tratament de rutină.

Chimioterapia primară (neoadjuvantă, preoperatorie)

Precede tratamentul loco-regional şi este recomandată tumorilor local-avansate, unde tratamentele locale sunt dificile iar riscul metastatic este important din cauza volumului tumoral crescut.

Scanned with OKEN Scanner

Avantajele chimioterapiei primare sunt:

- reducerea riscului de diseminare la distanță a tumorii;
- acțiunea asupra micrometastazelor, presupuse ca fiind deja existente la momentul diagnosticului;
- permite o diminuare locală a volumului tumoral și facilitează aplicarea tratamentelor loco-regionale (reconvertirea chirurgicală);
- permite precizarea caracterului de chimiosensibilitate a tumorii, ce poate fi obiectivat prin examenul histologic al tumorii prelevate chirurgical (în cazul osteosarcoamelor).

Inconvenientele acestei opțiuni, în cazul unui răspuns terapeutic nesatisfăcător sau incomplet (cauzat de volumul crescut tumoral), constau în faptul că nu aduce nici un beneficiu pacientului, în schimb prin amânarea tratamentelor locale favorizează diseminarea malignă.

Indicațiile complete ale chimioterapiei primare sunt prezentate în tabelul 17.8.

A. Cancere în care chimioterapia este modalitatea terapeutică primară și în tumorile localizate:
Limfoamele cu celule mari (agresivitate crescută)
Limfoamele Burkitt
Boala Hodgkin la copii și adult
Tumora Wilms, rabdomiosarcomul embrionar
Cancere bronho-pulmonare small cell
Limfoamele S.N.C.
B. Cancere în care chimioterapia primară permite o chirurgie mai puțin mutilantă:
Carcinoamele anale
Carcinoamele de vezică urinară
Carcinoamele laringiene
Sarcoamele osteogenice
Sarcoamele de părți moi
C. Cancere în care studiile clinice indică un posibil rol al chimioterapiei primare în viitor:
Cancerele bronho-pulmonare non-small cell
Cancerele mamare
Cancerele esofagiene
Cancerul nazo-faringian
Alte cancere O.R.L.
Cancerul pancreatic
Cancerul gastric
Cancerul de prostată (hormonoterapia)
Cancerul de col uterin

Tabel 17.8. *Indicațiile chimioterapiei primare*

Principalele indicații ale CHT neoadjuvante sunt:

- cancerele mamare în stadiile local-avansate (III A și III B) unde CHT permite un control local preoperator mai bun;
- cancerele sferei ORL local-avansate unde poate determina răspunsuri histologice complete și prelungirea supraviețuirii;

Scanned with OKEN Scanner

- cancerele de vezică urinară (30% răspunsuri complete histologice);
- osteosarcoamele şi unele sarcoame de părţi moi, unde permite atitudini conservatorii iar aprecierea răspunsului tumoral după CHT este un important factor prognostic, de decizie ulterioară.

Modalităţi speciale de administrarea a chimioterapiei

a. Chimioterapia în perfuzie continuă

Se administrează timp de 48+120 ore, cu sisteme de pompă programabilă care permit menţinerea unei expuneri prelungite a celulelor tumorale la agenţii citotoxici şi totodată o ameliorare a toleranţei pacientului la efectele secundare imediate ale chimioterapicelor (mai ales la toxicitatea hematologică).

Această modalitate este indicată în tumorile cu o cinetică lentă şi puţin chimiosensibile.

Citostaticele frecvent utilizate în perfuzie continuă sunt: 5-FU, C-DDP, VP-16, ADR, Citarabina.

b. Chimioterapia intraperitoneală

Este un mijloc de a obţine o concentraţie crescută de substanţe citotoxice în contact direct cu seroasa peritoneală ce posedă un *clearance* scăzut faţă de circulaţia sistemică. Substanţele cu greutate moleculară crescută, cu solubilitate în lipide scăzută prezintă un avantaj farmacologic.

Cancerele ovariene şi unele cancere digestive cu diseminare peritoneală fac obiectul de studiu al CHT intraperitoneale a cărei utilizare rămâne încă experimentală.

Citostaticele utilizate sunt: C-DDP, 5-FU, Taxol (25-200mg/m^2 la 3-4 săptămâni). Thiotepa, Mitoxantron.

Eficacitatea lor este mai crescută când metastazele peritoneale au dimensiuni reduse (diametru sub 1cm).

c. Chimioterapia intraarterială

Constă în administrarea CHT direct în artera nutritivă a tumorii, după introducerea unui cateter intraarterial pe cale chirurgicală sau radiologică.

Această modalitate permite creşterea concentraţiei intratumorale a produselor citotoxice şi expunerea minimă sistemică la efectele secundare.

Cel mai frecvent, CHT intraarterială se administrează în:

- metastazele hepatice (cancere de colon): perfuzii cu 5-FU/Fluoxouridină (FUDR) în perfuzie continuă;
- tumorile hepatice primitive: chemoembolizare cu Doxorubicin şi Lipiodol
- sarcoamele extremităţilor, osteosarcoame;
- tumorile cerebrale recidivate: CHT intracarotidiană cu BCNU şi CDDP;
- tumorile pelvine (cancere de col uterin şi vezică urinară).

Studiile clinice privind CHT intraarterială demonstrează procente semnificativ crescute ale răspunsului local al tumorii, comparativ cu administrarea sistemică a citostaticelor, dar nu au relevat încă avantaje substanţiale în ceea ce priveşte supravieţuirea generală.

Toxicitatea tratamentului intraarterial poate fi crescută.

Scanned with OKEN Scanner

d. *Chimioterapia orală*

Scopul acestei modalităţi terapeutice este de a obţine o durată de expunere mai lungă la medicament şi reprezintă o modalitate comodă de administrare în condiţiile de ambulator la cei cu status biologic depreciat.

Chimioterapia orală poate juca un rol în tratamentul limfoamelor non-hodgkiniene, cancerelor de sân, cancerelor de ovar şi a celor pulmonare cu celule mici.

Toleranţa digestivă este strict legată de produsul utilizat.

Cele mai frecvente citostatice utilizate sunt: VP-16, Hexametilmelamina, Lomustina (CCNU, Lomustin), Idarubicin, Capecitabina (Xeloda).

e. *Chimioterapia intensivă (high dose)*

Această modalitate se bazează pe conceptul de creştere a intensităţii dozei relative adică a cantităţii de citostatic administrată pe unitatea de timp (săptămână) pentru a permite ameliorarea nivelelor de răspuns şi prelungirea supravieţuirii.

Creşterea intensităţii dozei se poate realiza fie prin creşterea dozelor unitare de medicament, fie prin scurtarea intervalului dintre administrări sau asociind cele două modalităţi.

Administrarea factorilor de creştere hematopoietici (G-CSF, GM-CSF) şi a celulelor stem hematopoietice periferice CD34+ (recoltate după citafereză) a permis creşterea dozelor unor agenţi citostatici (din clasa alkilanţilor) până la de 5÷20 de ori dozele convenţionale. Aceste tratamente sunt astăzi în curs de evaluare şi rezultate pozitive semnificative sunt acum confirmate în tratamentul cancerelor chimiosensibile precum: limfoamele maligne nonhodgkiniene, cancerele testiculare, cancerele mamare, ovariene, mielomul multiplu şi cancerele bronho-pulmonare cu celule mici (small cell).

Toxicitatea chimioindusă după chimioterapia *high dose* este foarte importantă şi necesită măsuri energice de îngrijire, condiţii şi echipamente costisitoare.

Asociaţiile chimioterapie-radioterapie

De peste un sfert de secol, cele două modalităţi terapeutice au fost frecvent asociate în variate secvenţe terapeutice, atât în speranţa ameliorării controlului local, cât şi prevenirii metastazelor după tratamentul tumorii primitive. CHT ar putea creşte eficacitatea radioterapiei (RT) prin:

- efectul de radiopotenţializare – împiedicarea reparării leziunilor celulare induse de RT;
- efectul de radiosensibilizare – prin creşterea radiosensibilităţii celulelor hipoxice ce sunt cunoscute ca radiorezistente;
- cooperare spaţială – eliminarea celulelor tumorale aflate în afara volumului iradiat.

Practic sunt două modalităţi de asociere RT-CHT: secvenţială şi concomitentă.

a. *Administrarea secvenţială* este atunci când RT şi CHT se succed în timp, dar sunt administrate apropiat, în scopul aplicării celor două tratamente la maximul dozei tolerate, fără a creşte toxicitatea secundară (în special cea hematologică).

Este utilizată în tumorile puţin sensibile la RT, când riscul de diseminare este crescut, precum în cancerele pulmonare nonmicrocelulare şi boala Hodgkin.

Scanned with OKEN Scanner

În administrarea secvenţială, CHT precede de obicei RT, deoarece găseşte un pat vascular tumoral şi o chimiosensibilitate nealterate de RT.

b. Administrarea simultană (concomitentă) se bazează pe efectul de radiosensibilizare al unor citostatice (C-DDP, Hidroxiureea, Taxani), dar dozele acestora sunt diminuate din cauza riscului crescut al efectelor secundare sumate.

Dintre numeroasele citostatice studiate în asociaţie cu RT, doar câteva sunt în studiu: C-DDP, 5-FU, Hidroxyureea, Mitomicina C, Taxanii, Gemcitabina.

Localizările neoplazice în care asociaţiile CHT-RT au relevat rezultate promiţătoare sunt:

- cancerul de col uterin, unde asocierea concomitentă a RT cu C-DDP şi 5-FU a determinat rezultate superioare faţă de RT singură în termenii răspunsului tumoral local şi supravieţuirii generale;
- cancerul anal – asocierea de C-DDP şi Mitomicină ar putea evita o intervenţie chirurgicală mutilantă;
- cancerul pancreatic – asocierea de 5-FU simultan cu RT ar putea constitui o atitudine de preferat în formele local avansate şi rezecabile chirurgical;
- cancerul rectal – administrarea de RT şi 5-FU în perfuzie continuă este superioară RT singure în formele avansate nerezecabile;
- cancerele ORL, unde RT asociată cu 5-FU şi C-DDP în formele local avansate determină un procent crescut al controlului local;
- cancerul esofagian – posibilă superioritate în termenii controlului local şi procentelor de rezecabilitate pentru asociaţia RT cu C-DDP şi 5-FU;
- carcinomul vezical – asocierea dintre C-DDP intraarterial şi RT creşte şansa de tratament chirugical conservator;
- cancerele bronho-pulmonare non-microcelulare local-avansate, unde asocierea concomitentă a unui protocol cu Mitomicină C, Vindesină, Cisplatin şi RT "split course" a demonstrat un avantaj în termenii supravieţuirii generale.

Există deja premisele raţionale ale asocierii RT-CHT pentru o serie de cancere, dar studiile clinice care să demonstreze un avantaj clar asupra supravieţuirii globale sunt în curs de desfăşurare.

Tratamentele chimioterapice prezintă aspecte multiple din ce în ce mai complexe a căror cunoaştere trebuie să ţină pasul cu ritmul rapid de dezvoltare a terapiilor sistemice în cancer.

Recomandări bibliografice:

1. American Society of Health Sistem Pharmacists – Handbook on injectable drugs. Trissel, Los Angeles 1998.
2. Chabner B.A., Longo D.L.- Cancer chemotherapy and biotherapy: Principles and practice, 2nd edition, Lippincott- Raven, Philadelphia 1996.
3. Citovic E., Droz J.P., Armand S., Khoury S.- Handbook of chemotherapy in clinical oncology, 2nd edition, Scientific Comunication International Ltd.1993.
4. Donehower R.C., Abeloff M.D., Perry M.C.- Chemotherapy în Abeloff MD, Armitage O. Lichter A.S., Niederhuber J.E. (editori): Clinical Oncology, Churchill Livingstone, NewYork 1995:201-218.
5. Doroshow J.H.- Principles of medical oncology - în: Pollock R.E.(ed)- UICC Manual of Clinical Oncology 7th edition, Wley-Liss, New York, 1999: 275-292.

Scanned with OKEN Scanner

6. Fischer D.S., Knobf M.T., Durivage H.J.- The cancer chemotherapy handbook. 5th edition, Mosby, St. Louis 1998.
7. MacDonald J.S., Haller D.G. Mayer R.J.- Manual of oncologic therapeutics. 3rd edition. Lippincott Company, Philadelphia 1995.
8. Perry M.C.- The chemotherapy source book, 2nd edition, Williams & Wilkins. Baltimore 1997.
9. Rosenberg S.A.- Principles of chemotherpy in De Vita Jr., Hellman S., Rosenberg S.A.- JB Lippiconcott Raven, 5th edition, Philadelphia 1997: 375-544.
10. Skeel R.T.- Handbook of chemotherapy, 5th edition, Lippincott Williams& Wilkins Philadelphia 1999:3-19.
11. DeVita V.T.Jr.- Cancer: principles and practice of oncology. 5th edition. Lippincot Raven, Philadelphia, 1997:335.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 18

HORMONOTERAPIA ANTINEOPLAZICĂ

Reprezintă tratamentul tumorilor hormonodependente prin suprimarea surselor de hormoni sau prin blocarea acţiunii lor la nivel celular.

Terapia hormonală a cancerelor reprezintă un mijloc important şi eficace pentru acele tumori ce provin din ţesuturi a căror creştere este controlată de către hormoni (hormonodependente) precum: cancerele mamare, prostatice, endometriale, tumori neuroendocrine şi tiroidiene.

Hormonii îşi exercită efectele biologice prin legarea de complexe celulare de recunoaştere specifică numite receptori; răspunsul caracteristic implică activarea unei enzime care declanşează al doilea mesager celular ce induce transcripţia ADN şi sinteza proteică. În funcţie de prezenţa sau absenţa receptorilor, celulele tumorale pot răspunde la manipularea hormonală. Celula normală, dar şi unele celule neoplazice, exprimă receptori hormonali. Cei mai cunoscuţi sunt receptorii care leagă androgenii, glucocorticoizii, estrogenii şi progesteronul. În cancerul mamar, de endometru, prostatic, celula tumorală, de obicei în formele diferenţiate de adenocarcinoame, exprimă în mare măsură diferiţi receptori. Concentraţia receptorilor se măsoară radiochimic şi se exprimă în femtomoli (1fmol = 10^{-15} mg proteină), considerându-se pozitivă prezenţa unor valori de peste 10fmol/mg proteină citosolică, pentru receptorii estrogenici pozitivi (RE+). Nivelul optim în postmenopauză este cel puţin 50fmol/mg proteină citosolică.

Terapiile hormonale pot fi **supresive** (ablative, hormonoprivative), precum: castrarea (ovarectomie, orhiectomie), adrenalectomie, hipofizectomie) sau **aditive.**

Hormonoterapia supresivă (ablativă)

Hormonoterapia *ablativă* constă în suprimarea sursei principale de hormoni (ovar, testicul) prin chirurgie sau radioterapie.

Ovarectomia chirugicală sau radiologică în cancerele mamare şi orhiectomia în cancerele prostatice reprezintă manevrele hormonoterapice curente.

Avantajele acestei metode constau în faptul că efectul terapeutic se instaurează rapid, fără fenomenul de exacerbare simptomatică („flare up"), iar preţul de cost este scăzut.

Chirurgia, ca metodă hormono-supresivă, este eficace în cancerele mamare (ovarectomie) şi prostatice (orhiectomia subcapsulară). Alte proceduri chirurgicale hormonosupresive precum hipofizectomia şi adrenalectomia sunt proceduri abandonate astăzi şi înlocuite cu tratamente medicamentoase la fel de eficace. De exemplu, cancerul mamar ce prezintă receptori estrogenici (RE) şi progesteronici (RE >50fmol/mg proteină) are o mare probabilitate de a răspunde la terapia antiestrogenică cu Tamoxifen.

În cancerele mamare avansate, ovarectomia bilaterală este echivalentă cu castrarea radiologică. Răspunsul depinde de statusul receptorilor hormonali, ratele de răspuns de 60-75% sunt înregistrate în tumorile cu RE+, iar durata medie a răspunsului este de 6 luni. Indicaţiile principale ale hormonoterapiei *supresive* în cancerele mamare sunt: formele metastatice (cutanat, osos şi pleuro-pulmonar) şi cancerele local-avansate, la femeile în premenopauză. Ratele de răspuns depind de statusul receptorilor RE (30% din totalitatea cazurilor neselectate).

În cancerele mamare, indicaţia de hormonoterapie este bazată pe statusul receptorilor estrogenici (RE, RPg).

Hormono-responsivitatea este sugerată de: evoluția lentă a bolii, răspunsul favorabil la hormonoterapiile anterioare și localizările metastatice extraviscerale (cutanate și osoase).

Un răspuns inițial favorabil este un argument pentru continuarea hormonoterapiei în caz de recidivă.

În cancerul de prostată, orhiectomia bilaterală este rezervată cazurilor cu metastaze sau cu evoluție loco-regională dominată de tulburări de micțiune. Intervenția suprimă 95% din secreția de testosteron. După orhiectomie se obține o ameliorare evidentă a simptomelor clinice în peste 50% din cazuri și un efect antalgic evident asupra metastazelor osoase. Durata remisiunii este în medie de 9-12 luni (cu extreme care durează ani). Castrarea chirurgicală la bărbat determină o descreștere rapidă a hormonilor androgeni circulanți la un nivel bazal care este socotit de referință pentru alte forme de supresie gonadală androgenică.

Răspunsul la terapia hormonală determină diminuarea simptomelor (paleație) dar nu tind să modifice sau să vindece boala. Aceste răspunsuri sunt limitate în timp și ameliorează numai calitatea vieții.

De exemplu, în cancerul de prostată trebuie avut în vedere că:

- hormonoterapia nu prelungește supraviețuirea;
- hormonoterapia ablativă chirurgicală și medicamentoasă se aplică numai în stadiul bolii simptomatice;
- efectele secundare ale hormonoterapiei nu sunt de neglijat.

Tumora	Mijloace hormonale
Cancerul mamar	ovarectomie; antiestrogeni (Tamoxifen, Toremifen); progestine (Megestrol); inhibitori de aromatază (Aminoglutetimid, Anastrazol); inhibitori de LH-RH (Zoladex).
Cancerul prostatic	orhiectomia; analogi de LH-RH (Buserelin, Goserelin, Zoladex); antiandrogeni (Flutamid); estrogeni (Dietilstilbestrol).
Cancerul endometrial	progestine (Megestrol);
Tumori neuroendocrine (carcinoid)	analogi de somatostatin;
Leucemii limfocitare și limfoame	glucocorticoizi (Prednison).

Tabelul 18.1. *Tumorile hormonosensibile și mijloacele hormonale*

Hormonoterapia aditivă

Hormonoterapia aditivă utilizează hormonii sexuali exogeni și derivații lor de sinteză sau compuși nesteroidieni cu efect de antagonizare **competitivă** sau **privativă**.

Scanned with OKEN Scanner

A. Hormonoterapia competitivă

Hormonoterapia competitivă se realizează cu compuşi care au o afinitate crescută pentru receptorii hormonali şi se substituie hormonilor respectivi.

Hormonoterapia competitivă determină inhibiţia hormonilor tropi hipofizari corespunzători.

1. Estrogenii

Estrogenii au fost folosiţi mult în trecut în tratamentul cancerelor mamare metastazate, la femeile în postmenopauză şi în cancerele de prostată diseminate. Utilizarea acestora este restrânsă din cauza efectelor secundare cardiovasculare. Preparatele estrogenice utilizate în cancerele mamare sunt: Dietilstilbestrol (DES), Estradiol, Clorotrianisen.

În cancerele de prostată, medicaţia estrogenică de uz curent este reprezentată de Clorotrianisen (Tace), Poliestradiol (Estradurin) şi Estramustin (Estracyt), preparat ce conţine un amestec de estrogen şi alchilant.

2. Androgenii

Mecanismul prin care dozele crescute de androgeni inhibă cancerul mamar este necunoscut, deşi dovezile experimentale şi clinice evidenţiază inhibiţia hormonilor gonadotrofinici hipofizari şi a producţiei de estrogeni. Androgenii blochează receptorii estrogenici la concentraţii de 1000 de ori mai crescute decât estrogenii.

Androgenii sunt utilizaţi astăzi excepţional în tratamentele cancerelor mamare din cauza efectelor secundare (virilizare, hepatotoxicitate, hipercalcemii, tromboembolii) şi a rezultatelor modeste. Un efect favorabil este cel anabolizant. Preparatele disponibile sunt: Testosteron propionat (Testosterone), Metiltestosterone (Oreton) şi Fluoximesteron (Halotestin).

3. Progestativele

Modul de acţiune al progestinelor include o acţiune indirectă asupra axului hipotalamo-hipofizar, ce constă din inhibarea prohormonilor gonadotrofinici hipofizari, şi o acţiune directă, de inhibare a proliferării celulare.

Progestinele, în particular Megestrol acetatul, au demonstrat o activitate importantă în tratamentul cancerelor mamare (în linia a II-a şi a III-a de tratament), carcinoamelor endometriale şi unele rezultate în cancerele ovariene şi prostatice.

Progestinele determină o creştere a apetitului şi câştig ponderal, motiv pentru care sunt utilizate şi în terapia simptomatică.

Progestinele determină efecte secundare precum: feminizarea (mai puţin ca DES), câştig ponderal şi unele efecte cardiovasculare. Preparatele uzuale sunt: Medroxiprogesteron acetat (Farlutal, Provera) şi Megestrol acetat (Megace).

Progestinele au fost utilizate şi în tratamentul cancerelor renale metastatice. Ratele de răspuns de 16% raportate în trecut nu au fost confirmare de studiile moderne.

4. Antiestrogenii

Antiestrogenii sunt substanţe ce pot inhiba proliferarea celulară printr-o varietate de mecanisme: blochează creşterea tumorală mediată prin receptorii estrogenici şi creşterea mediată prin factorii de creştere tumorali. Medicamentul cel mai utilizat până recent a fost Tamoxifen (Nolvadex).

Antiestrogenii (în particular Tamoxifenul) cresc intervalul liber de boală şi supravieţuirea generală când sunt administraţi ca tratament adjuvant la pacientele cu cancere mamare în postmenopauză, cu RE+.

Scanned with OKEN Scanner

În cancerele mamare avansate, Tamoxifenul este utilizat ca linia I de tratament, determinând la pacientele în vârstă cu RE+ şi RPg+ rate de răspuns de 60-70%. Rolul antiestrogenilor la femeile în premenopauză este mai puţin bine cunoscut.

Generaţia a II-a de antiestrogeni are ca reprezentanţi: Toremifenul, Raloxifenul, Droloxifenul, Tat-59 şi Idoxifenul.

Efectele secundare sunt reduse: bufeuri, greţuri, vărsături (fenomenul de "flare up" în primele două săptămâni de la administrare), metroragii, trombocitopenie, edeme, leziuni cervicale. Administrarea de peste 5 ani a Tamoxifenului a fost încriminată în producerea adenocarcinoamelor endometriale.

Toremifen (Fareston, FC-1157) prezintă o afinitate crescută pentru receptorii estrogeni.

Pe lângă mecanismul de blocant estrogenic, Toremifen prezintă şi efecte citostatice pe celulele receptor estrogen negative. Doza de 68mg/zi Toremifen prezintă activitate antiestrogenică echivalentă cu a dozei de 20mg/zi Tamoxifen. Se administrează o dată pe zi. Efectele secundare sunt asemănătoare cu ale Tamoxifenului, minus riscul de cancerogeneză uterină.

5. Antiandrogenii

Antiandrogenii sunt steroidieni sau nesteroidieni (puri).

a. Antiandrogenii *steroidieni* sunt obişnuit compuşi progestaţionali ce exercită efecte duale: de blocare a receptorului citosolic de androgen şi de supresie a producţiei de gonadotrofine printr-un mecanism de *feed-back* similar cu cel al estrogenilor.

b. Antiandrogenii *nesteroidieni* sau "puri" nu suprimă eliberarea gonadotrofinelor şi testosteronului, dar sunt puternic inhibitori ai ataşării nucleare a androgenilor.

Antiandrogenii sunt utilizaţi în tratamentul carcinomului de prostată metastazat.

Antiandrogenii nesteroidieni disponibili sunt: Flutamid, Bicalutamid, Casodex, iar dintre cei steroidieni, Ciproteron acetat (Androcur).

Efectele secundare sunt minime: ginecomastie, diaree, toxicitate hepatică reversibilă.

Casodex este un antiandrogen nesteroidian activ la pacienţii cu cancere prostatice avansate, dar fără efectele secundare digestive ale Flutamidului, cu semiviaţa de 6 zile, fapt ce face posibilă administrarea sa intermitentă.

B. Hormonoterapia privativă

Hormonoterapia privativă determină o blocare a surselor de hormoni, fie prin suprimarea stimulilor hipofizari (analogii Gn-RH sau LH-RH), fie prin blocarea sintezei hormonilor la nivel suprarenal (inhibitorii aromatazei).

1. Inhibitori ai funcţiei hipofizare şi gonadice (analogi LH-RH, Gn-RH)

Analogii Gn-RH determină o formă de castrare chimică, ce poate fi reversibilă dacă se aplică o perioadă limitată de timp (obişnuit sub 1 an).

Tratamentul determină o fază iniţială de stimulare (fenomenul de flare-up) ce constă în exacerbarea simptomelor bolii la cei cu boală prostatică diseminată, manifestată prin creşterea durerilor osoase timp de 1-2 săptămâni (10-30% din cazuri), urmată de faza de inhibiţie şi supresie a sensibilităţii hipofizei.

Scăderea nivelului testosteronului şi estrogenilor este asemănătoare cu cea obţinută prin castrare.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţiile analogilor Gn-RH sunt: cancerele de prostată avansate şi cancerele mamare avansate la femeile în premenopauză.

Analogii LH-RH disponibili sunt: Leuprolid acetatul (Leuprolide), Goserelin acetat (Zoladex), Buserelin, Triptorelina.

2. Inhibitori ai suprarenalei şi inhibiţia aromatazei

Androgenii circulanţi secretaţi de suprarenală sunt convertiţi în estrogeni sub acţiunea aromatazei, enzimă de conversie androgeni → estrogeni. Aromataza se găseşte nu numai în suprarenale dar şi în ţesutul adipos, ovare, muşchi, glanda mamară.

Antiaromatazele determină o suprarenalectomie chimică şi în acelaşi timp blocarea aromatazei periferice a estrogenilor.

Dintre aceştia sunt citaţi:

a. inhibitorii nesteroidieni:

a_1) de generaţia I – Aminoglutetimid; aceasta blochează conversia colesterolului în delta-5 pregnenolon prin inhibiţia competitivă a citocromului P 450. Aminoglutetimida acţionează într-o etapă precoce prin inhibiţia steroidogenezei adrenale afectând producerea de aldosteron, cortizol şi androgeni; blochează aromatizarea androgenilor la estrogeni. Este utilizată ca tratament hormonal de linia a II-a sau a III-a în cancerele mamare cu metastaze, în special osoase. Trebuie administrată în asociere cu hidrocortizol şi monitorizarea electroliţilor;

a_2) de generaţia a II-a – Fadrazol şi de *generaţia a III-a* – Anastrazol (Arimidex). Letrozol operează o inhibiţie mai selectivă asupra aromatazei şi nu necesită administrarea asociată de hidrocortizol.

b. inhibitorii steroidieni:

b_1) de generaţia I – Formestin;

b_2) de generaţia a II-a – Exemestan.

Au ca efecte secundare: rash cutanat, somnolenţă, ameţeli, ataxie, leucopenie, febră.

Hormonoterapia frenatorie

După tiroidectomia pentru carcinom tiroidian se administrează *hormoni tiroidieni* cu scopul de a inhiba secreţia hipofizară de TSH (care reprezintă un factor de creştere pentru carcinoamele tiroidiene) şi totodată în scop substitutiv.

Corticoterapia prezintă indicaţii multiple în oncologie precum:

- în leucemii şi limfoame intră în alcătuirea schemelor de tratament citostatic (efecte limfolitice);
- în tratamentul paleativ al sindroamelor febrile paraneoplazice;
- tratamentul metastazelor cerebrale, radioterapia encefalică şi sindromul de compresiune medulară;
- în hipercalcemiile din mielom, limfoame, leucemii, metastaze osteolitice difuze;
- efect antiemetic sau de potenţare a medicaţiei antiemetice;
- tratament simptomatic pentru ameliorarea stării generale a bolnavilor terminali.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonoterapia metabolică

Anorexia şi caşexia fazelor terminale pot fi influenţate favorabil cu progestative în doze mici şi corticoizi. La bărbaţii fără contraindicaţii urologice sau oncologice, efectele pozitive somatice şi psihice se obţin cu doze mici de metiltestosteron.

Terapia hormonală a cancerelor este un mijloc important şi eficace în tratamentul tumorilor „hormonosensibile" cu intenţie în special paleativă, pe durată limitată de timp.

Bibliografie selectivă:

1. Erlichman Ch. Lorprinzi Ch.L. - Hormonal Therapies. în: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA.(editori) Cancer principles and practice of oncology. 5th editin, Lippincott-Raven, Philadelphia 1997: 395- 401.
2. Aisner J, Robert J, Fram JR, Eisenberger M.- Hormonal agents. în Perry MC (editor) The chemotherapy sourcebook. 2th edition Williams & Wilkins, Baltimore 1997: 459-476.
3. Skeel R.T.- Handbook of chemotherapy. 5th edition, Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia 1999.
5. Fischer DS, Knobf MT, Durivage H J.- The cancer chemotherapy handbook, 5th Edition, Mosby, St. Louis 1998.
7. Miron L.- Hormonoterapia şi chimioterapia cancerelor de prostată. Rev. Med. Chirurgicală, 1996, vol 100,nr 3-4; 37-43.
8. Perry CM.(ed)-American Society of Clinical Oncology 1999 Educational Book- 35th Annual Meeting, Atlanta GA, 1999:640-654.
9. Doroshow J.H.- Principles of medical oncology.- în: Pollock R.E.(ed)- UICC Manual of Clinical Oncology. 7th edition, Wley-Liss, New York, 1999: 275-292.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 19

TERAPIILE BIOLOGICE ÎN CANCER

Terapiile biologice cuprind acele tratamente antitumorale care utilizează acţiunea mecanismelor naturale de apărare ale organismului împotriva tumorii şi/sau substanţe implicate în diferenţierea, proliferarea şi activitatea celulelor imune.

Considerate a IV-a formă majoră de tratament în cancer, terapiile biologice au evoluat continuu odată cu înţelegerea mai bună a mecanismelor biologice anti-tumorale şi a relaţiilor acestora cu organismul gazdei.

Termenul de *terapie biologică* desemnează *acel grup heterogen de agenţi care sunt mediatorii normali în organismul mamiferelor sau stimulează activitatea antitumorală a mecanismelor endogene de apărare ale gazdei.*

Agenţii biologici utilizaţi în clinică sunt variante obţinute genetic ale proteinelor naturale care acţionează în organism sau molecule terapeutice asemănătoare acestora.

Citokinele

Proteinele de reglare numite citokine sunt utilizate în terapia cancerelor. Citokinele sunt proteine solubile produse de celulele normale ce afectează creşterea şi metabolismul propriei celule (autocrinie), a celulelor vecine (paracrinie) sau a altor celule la distanţă (inclusiv cele tumorale), prin interacţiunea cu receptorii de suprafaţă ai celulelor sistemului limfoid şi hematopoietic.

Până în prezent, deşi au fost izolate peste *50 de citokine*, numai un număr redus dintre acestea au pătruns în practica clinică.

Discuţia actuală este limitată la acele citokine de utilitate clinică.

Citokinele ca agenţi terapeutici

1. Interleukina 1 (IL-1) – cuprinde două forme ce au fost izolate: IL-1α şi IL-1β, ce sunt produse de o largă varietate de celule după stimulare. Aceste citokine se leagă de un receptor comun care prin activare determină o varietate de acţiuni biologice: IL-1 joacă un rol important în procesele inflamatorii, inducând febră şi eliberarea unor proteine de fază acută, poate juca un rol în repararea tisulară după injurii şi este implicată în inducerea caşexiei neoplazice. IL-1 joacă un rol de imunostimulare a limfocitelor T, care determină inducerea altor citokine. IL-1 induce şi este co-factor pentru factorii de creştere hematopoietici precum cel granulocitar (G-CSF) şi monocitar (GM-CSF).

Experimental, IL-1 este atât un chemoprotector cât şi un radioprotector, protejând animalele de experienţă împotriva dozelor mielosupresive ale agenţilor citotoxici.

Din aceste motive, IL-1 a fost studiată în procesele de vindecare a leziunilor, ca adjuvant în studiul vaccinurilor tumorale şi în asociaţie cu chimio- şi radioterapia.

În ciuda unor rezultate promiţătoare, IL-1 nu joacă încă un rol în medicina clinică.

2. Interleukina-2 (IL-2) – este o citokină produsă de limfocitele T activitate care, după ce se leagă de un receptor specific de suprafaţă al limfocitelor T (factori de creştere ai celulelor T), menţine şi activează proliferarea acestora. Creşte, de asemenea, activitatea limfocitelor T „killer", induce activarea subpopulaţiei *LAK* (limfocite killer activate), facilitează proliferarea şi secreţia imunoglobulinelor de către celulele B, induce secreţia altor citokine, inclusiv IL-1, IL-6, TNF-α şi IFN-γ. Datorită proprietăţilor sale puternic

Scanned with OKEN Scanner

imunostimulatorii, IL-2 este actual studiată pentru proprietăţile sale anti-tumorale. Este, până în prezent, cea mai studiată citokină.

Posibilitatea de a obţine prin inginerie genetică IL-2 în cantităţi suficiente (Proleukin. Aldesleukin), a permis utilizarea acesteia în tratamentul unor tumori (melanom., cancer renal). Pe modele animale, IL-2 este activă în monoterapie determinând acţiuni doză-dependente. Cele mai mari efecte anti-tumorale sunt obţinute cu doze înalte.

Indicaţiile clinice actuale ale IL-2 sunt:

- *în carcinoamele renale metastatice;*
- ***în tratamentul melanomului malign.***

Tratamente cu IL-2 au fost testate şi în alte tumori maligne precum: limfoame, cancere bronhopulmonare non-small cell, carcinoame colo-rectale şi sarcoame de părţi moi, fără a se obţine însă rezultate concludente. Asocierea IL-2 cu melatonină a fost evaluată în studii implicând pacienţi cu: hepatocarcinoame, carcinoame bronho-pulmonare non small-cell şi carcinoame renale. Răspunsuri obiective au fost semnalate în toate aceste localizări, mai crescute faţă de cele obţinute cu IL-2 singură.

Toxicitatea IL-2 este dependentă de doză şi este probabil cauzată de:

- infiltraţia cu limfocite în organele vitale;
- creşterea permeabilităţii vasculare, urmată de edem interstiţial şi depleţie vasculară;
- producerea altor citokine, inclusiv IFN-α şi TNF.

Toxicitatea majoră a IL-2 se manifestă prin: febră, emeză, oligurie, hipotensiune, sindrom edematos, efecte cardio-vasculare.

3. Interleukina (IL-4) – stimulează limfocitele B şi împreună cu IL-2 este un factor de creştere pentru celulele T citotoxice.

Existenţa numeroaselor efecte imunostimulatorii a determinat iniţierea unor studii clinice cu IL-4 (carcinoame renale, melanoame, limfoame, mieloame), fără a se putea însă defini, până în prezent, un rol clar în terapia cancerului.

4. Interleukina-6 (IL-6) – are o gamă largă de efecte biologice, inducând secreţia unor proteine de fază acută; joacă un rol în creşterea limfocitelor B, în diferenţierea lor, servind ca factor de creştere (FC) în mieloame, contribuind şi la determinarea caşexiei neoplazice. Posibilitatea de inhibare a IL-6 prin administrarea de bisfosfonaţi este în curs de studiu. IL-6 a fost de asemenea evaluat ca factor de stimulare a trombocitelor, unde pare să aibă o activitate mai crescută faţă de cea citotoxică.

5. Interleukina-7 (IL-7) – este o glicoproteină cu efecte stimulatorii asupra limfoci-telor T pe modele murine. În doze crescute injectate intra-tumoral, IL-7 determină descreşterea tumorii. Până în prezent, nu există protocoale clinice curente care să implice administrarea directă a IL-7, cu excepţia unui protocol de faza I, ce evaluează rolul IL-7 într-un model de vaccin-terapie genică în melanomul malign

6. Interleukina-12 (IL-12) – este un alt factor de creştere pentru precursorii seriei limfoide, jucând un rol în activarea celulelor T. Este în curs de studiu pentru activitatea sa antitumorală. Recent, IL-12 a demonstrat capacitatea de a stimula subpopulaţiile Th1c ce se-cretă IL-2, IFN-γ şi TNF-β. Administrarea sistemică şi intra-tumorală de IL-12 recombinată la animalele purtătoare de tumori determină inhibarea creşterii tumorii

Scanned with OKEN Scanner

primare şi a metastazelor. Studiile clinice începute recent vizează pacienţii cu cancere renale metastatice şi unele răspunsuri sunt deja sugerate.

Interferonii

Interferonii (IFN) sunt glicoproteine descrise iniţial în 1957, de către Isaacs şi Lindenmann, ca produs al celulelor infectate viral, care protejează împotriva altor infecţii virale. Mecanismele de acţiune ale IFN sunt:

- acţiune directă antivirală;
- creşterea expresiei antigenelor majore de histocompatibilitate (MHC) şi a antigenelor tumorale asociate;
- efecte antiangiogenetice şi de stimulare a apoptozei.

Este posibil ca efectul lor antitumoral principal să fie unul antiproliferativ.

Sunt 3 clase majore de IFN: α, β şi γ.

1. Interferonul alfa (IFN-α) – este indicat în tratamentul leucemiei cu celule „păroase" (tricoleucocite, hairy cell),cu malignitate a celulelor B, ce se prezintă adesea cu complicaţii (pancitopenie şi splenomegalie).

Efectele secundare ale IFN-α sunt: febră, mialgii, edeme (sindromul pseudogripal), în relaţie cu doza administrată.

2. Interferonul beta (IFN-β) – pare să aibă proprietăţi similare cu ale IFN-α deoarece acţionează pe acelaşi receptor. Este utilizat în tratamentul sclerozei multiple, dar există puţine date cu privire la activitatea sa anti-tumorală.

3. Interferonul gama (IFN-γ) – prezintă o activitate antitumorală slabă şi o gamă mai largă de proprietăţi imunobiologice faţă de IFN-α. Activează monocitele şi macrofagele, reglează expresia receptorului Fc şi creşte expresia MHC şi a antigenelor asociate tumorii.

IFN-γ determină rezultate dezamăgitoare ca agent antitumoral atunci când este utilizat singur; în prezent este studiat în asociaţie cu alţi agenţi biologici.

Este utilizat în profilaxia infecţiilor din bolile cronice ale polimorfonuclearelor.

Factorii de necroză tumorală (TNF)

Factorii de necroză tumorală (TNF) sunt citokine produse de macrofagul activat, sub formă de TNF α şi β (limfotoxine), ce acţionează pe acelaşi receptor de suprafaţă şi posedă activităţi biologice variate. Activitatea TNF constă în:

- efecte imunomodulatorii, prin stimularea expresiei MHC şi interacţiune cu alte citokine;
- factor de creştere pentru fibroblaste;
- activarea procoagulazei la nivelul celulelor endoteliale;
- efect anti-viral şi efect citotoxic direct, posibil prin inducţia radicalilor oxigen;
- activarea osteoclastelor.

Deşi determină efecte citotoxice, TNF singur nu are efecte semnificative sistemice în cancer, posibil deoarece toxicitatea (hipotensiunea) limitează dozele ce pot fi administrate

Scanned with OKEN Scanner

sistemic. TNF pare să joace un rol în caşexia neoplazică. Tratamentul sistemic cu TNF a fost abandonat datorită toxicităţii severe (coagulopatii, insuficienţă pulmonară, citopenie).

Tratamentele locale sau loco-regionale au constat în perfuzii intravasculare pe regiuni anatomice izolate. Astfel, tratamentul melanoamelor extremităţilor (împreună cu Melfalan) şi a sarcoamelor de părţi moi în administrarea ca perfuzie pe membru hipertermic izolat a determinat rate crescute de răspuns.

Această procedură minimalizează toxicitatea sistemică şi creşte expunerea la acţiunea TNF.

Factorii de creştere hematopoietici în terapia cancerelor

1. Eritropoietina (EPO) – stimulează proliferarea, diferenţierea şi recrutarea precursorilor eritroizi. Indicaţia sa principală este în anemiile post-chimioterapie unde determină scăderea numărului transfuziilor după chimioterapie.

2. Factorii de stimulare a coloniilor hematopoietice granulocitare (G-CSF)

G-CSF (Filgrastin, Neupogen) este un factor cu activitate proliferativă pentru precursorii medulari ai liniei neutrofile.

G-CSF sunt larg utilizaţi pentru a combate efectele neutropeniei secundare, chimioterapiei tumorilor solide şi diminuării riscului de infecţie.

Factorii de creştere hematopoietici şi-au găsit cea mai semnificativă utilizare în accelerarea refacerii hematologice după transplantele de măduvă (allogenică sau autologă) sau după reinfuzia autologă de celule stem periferice (CD 34+).

Cea mai eficace strategie actuală pare să fie colectarea celulelor stem periferice după chimioterapie (ex. după Ciclofosfamidă sau Etoposid) şi administrarea de factori de creştere, G-CSF sau GM-CSF.

Studiile care susţin utilizarea G-CSF sau GM-CSF după transplantul autolog de măduvă şi analizează impactul acestor factori asupra accelerării refacerii hematopoietice după terapiile chimioterapice cu doze crescute (high dose) asociate cu transplantul de celule stem autologe periferice, sunt încă în desfăşuare.

3. Factorii de stimulare a coloniilor granulocitare şi macrofagice (GM-CSF)

GM-CSF (Sargramostin, Leukine, Leucomax) îşi exercită acţiunea de stimulare a celulelor „stem" hematopoietice, a funcţiei neutrofilelor şi macrofagelor, facilitând producerea unei game largi de citokine de către limfocite; pot reconstitui măduva hematopoietică şi activează macrofagele.

GM-CSF uman recombinat (rh GM-CSF) este utilizat după chimioterapia de inducţie şi de menţinere în leucemiile acute. Un subiect actual, incitant, îl constituie tratamentul adjuvant al melanoamelor maligne cu risc crescut cu rhGM-CSF, care a determinat rezultate preliminarii promiţătoare. Unele date preliminare sugerează că asocierea cu IFN-α2b este foarte activă.

4. Interleukina (IL-3) – cunoscută sub numele de „multi CSF", stimulează celulele stem medulare hematopoietice, după administrarea chimioterapiei. Studiile clinice cu IL-3 au determinat rezultate dezamăgitoare.

5. Interleukina-11 (IL-11) – este o citokină activă asupra celulelor precursoare hematopoietice. Studiile clinice cu IL-11 au demonstrat efecte de accelerare a refacerii

Scanned with OKEN Scanner

numărului de trombocite după chimioterapie. Recent, IL-11 a fost introdusă în practica clinică curentă.

6. Factorul de stimulare a coloniilor macrofagice (M-CSF) – este cunoscut ca factorul-1 de stimulare a coloniilor. Acesta manifestă o acțiune relativ specifică, fiind responsabil pentru proliferarea și activarea monocitelor. Studiile clinice nu au definit încă rolul acestui factor în medicina clinică.

7. Trombopoietina – stimulează dezvoltarea megakarioticelor și este studiată pentru prevenirea și tratamentul trombocitopeniei asociată chimioterapiei citotoxice în situații similare cu cele în care este abordată și IL-11.

Terapia celulară

1. Limfocitele ucigașe (killer) activate (LAK) – sunt limfocite din sângele periferic, colectate de la pacienți, după câteva zile de la debutul terapiei cu IL-2, în perioada de limfocitoză.

După incubare *„in vitro"* în prezența IL-2, aceste limfocite, care dezvoltă un nivel de citotoxicitate nespecifică înaltă, sunt readministrate pacienților în asociație cu IL-2. Până în prezent, nu există date convingătoare că asocierea celulelor LAK crește eficacitatea terapeutică față de IL-2 singură. Date fiind aceste rezultate incerte, la care se adaugă costul și complexitatea crescută, această strategie a fost abandonată. Cu toate acestea, recent, unele studii care au utilizat LAK cu IL-12 în loc de IL-2 au obținut rezultate în tratamentul sindroamelor mielodisplazice. Administrare regională a LAK (intraperitoneal, intrapleural sau intralezional) a determinat unele rezultate în tumorile maligne neurologice.

2. Limfocitele infiltrative tumoral (TIL) – sunt limfocite T, introduse direct în țesutul tumoral după cultura *„ex vivo"* în prezența IL-2. Astfel, aceste limfocite manifestă o rată crescută de reactivitate anti-tumorală, în special în melanomul malign.

Rezultatele precoce raportează o rată înaltă de răspuns față de IL-2 singură, datele pe termen lung asupra reproductibilității și durabilității acestor răspunsuri nefiind încă disponibile. Necesitatea de a avea mostre tumorale proaspete ca și culturi de celule tumorale pe termen lung, împreună cu costul ridicat, face ca utilizarea TIL să rămână o metodă investigațională și nu de utilizare clinică curentă.

Alți factori de creștere și diferențiere

1. Factorii de creștere tumorală transformantă (TGF).

Acest grup de molecule reglatorii determină un efect profund asupra creșterii și diferențierii.

Factorul de transformare a creșterii tumorale α (TGF α) este în relație cu factorul de creștere epidermal (EGF) și se leagă de același receptor.

TGF β este o proteină cu o varietate de efecte biologice între care și mecanismele de reparare tisulară după plăgi. A fost studiat clinic pentru prevenirea și tratamentul mucozitei induse de chimioterapie, ca și pentru alte indicații nemaligne.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Alți factori de creștere și diferențiere.*

Este evident că există o varietate de proteine implicate în controlul creșterii și diferențierii celulare, în cadrul diverselor organe și sisteme.

Identificarea acestor proteine și a receptorilor acestora creează oportunitatea de a interveni în dezordinile biologice ale proceselor maligne. Astfel, acestea pot avea un rol terapeutic direct sau pot deveni „ținte" ale manevrelor terapeutice în cancer.

Anticorpii monoclonali

Anticorpii ce se leagă de antigenele celulare de suprafață pot determina distrugerea celulelor tumorale printr-un număr de mecanisme posibile, incluzând atât activarea complementului cât și a citotoxicității mediate celular.

De asemenea, acești anticorpi pot fi utilizați ca vectori pentru radioizotopi, toxine sau citostatice, cu toxicitate sistemică minimă.

Descoperirea de către Kohler și Milstein în 1975 a tehnologiei de producere în cantitate mare a anticorpilor monoclonali prin fuziunea între un limfocit stimulat antigenic și o celulă de mielom multiplu, al cărei mecanism biologic este programat să fabrice continuu imunoglobuline, cu realizarea unei celule hibride (hibridom), a făcut posibilă introducerea pe scară largă a acestora.

Tehnologia anticorpilor monoclonali (AcMo) a adus o contribuție importantă la identificarea și diagnosticul tumorilor, contribuind la studiul antigenelor tumorale și la caracterizarea fenotipică a malignităților hematopoietice și solide.

Antigenele tumorale, identificate cu AcMo au fost definite și studiate ca „ținte" diagnostice și terapeutice cu ajutorul anticorpilor.

Anticorpii monoclonali utilizați împotriva proliferărilor limfocitelor T sau B maligne s-au dovedit activatori slabi ai răspunsului sistemului imun uman, determinând numai tranzitor activitate anti-tumorală (a se vedea capitolul de „Imunitate tumorală"). Anticorpii anti-tumori solide s-au dovedit ineficace în tratamentul acestora.

Numai câțiva anticorpi monoclonali au devenit disponibili pentru utilizare clinică:

1. Muromonoab-CD3 (Ortohoclone, OKT 3) este un anticorp monoclonal murin anti-CD3, aprobat pentru tratamentul rejetului de allografă. Acesta este reactiv împotriva celulelor T și utilizat ca imunosupresiv la pacienții cu transplant.

2. Rituximab (Rituxan) este un anticorp anti-CD20, utilizat în tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de joasă malignitate. Rituximab induce depleția limfocitelor B CD20+ la 70-80% din pacienți, cu descreșterea nivelului imunoglobulinelor serice. Efectele secundare constau în: hipotensiune, angioedem și sindrom de liză tumorală.

3. Trastuzumab (Herceptin) este un anticorp monoclonal umanizat împotriva domeniului extracelular al receptorului HER 2/neu (receptorul EGF); este activ fie singur, fie asociat cu chimioterapia în cancerul mamar metastatic. Receptorul HER 2/neu este expri-mat în 20-30% din cancerele mamare, cu efecte de stimulare a creșterii tumorale și a potențialului metastatic. Blocarea acestui receptor determină rate de răspuns de 20% la pacienții cu tumori maligne ce prezintă supraexpresie de HER 2/neu. Toxicitatea terapiei anti-HER 2 este în general redusă.

Administrarea anticorpilor monoclonali este asociată cu hipotensiune și dispnee. Riscul de anafilaxie crește odată cu repetarea dozelor, ceea ce impune necesitatea unei testări prealabile i.v.

Scanned with OKEN Scanner

4. *Fragmentele de anticorpi.* Fragmente mici de proteine legate de antigen, sau fragmente de anticorpi [precum F(ab')$_2$] sau proteine monocatenare legate de antigen, cu semiviaţă scurtă, posedă o capacitate crescută de acces la tumoră ca agenţi cu selectivitate crescută.

Obstacolele majore în cale terapiei cu AcMo rămân:
- antigenicitatea heterogenă tumorală;
- fracţia redusă de AcMo injectaţi care se leagă de tumoră;
- incapacitatea anticorpilor de a penetra în masele tumorale solide voluminoase;
- legarea AcMo de antigene precirculante (legarea încrucişată a Ac monoclonali).

Terapia direcţionată (ţintită)

Antigenele tumorale de suprafaţă, receptori ai factorilor de creştere pot fi utilizaţi ca ţinte a terapiilor cu toxine citotoxice, radionuclizi sau agenţi chimioterapici.

1. *Imunotoxina*

Toxinele din plante sau cele de origine bacteriană (precum cele extrase din Pseudomonas aeruginosa) au fost conjugate cu anticorpii monoclonali şi utilizate în scop terapeutic. Această strategie a fost utilizată în tratamentul limfoamelor non-hodgkiniene şi a leucemiei limfatice cronice.

2. *Radioimunoterapia*

Legarea unor radioizotopi de anticorpii monoclonali direcţionaţi împotriva unor ţinte preconizate ar prezenta multiple avantaje fată de radioterapia externă, în termenii index-ului terapeutic.

Iodul radioactiv cuplat cu AcMo împotriva antigenelor celulelor B a fost utilizat cu succes în tratamentul limfoamelor nonhodgkiniene, refractare la chimioterapie.

Radioterapia cu ^{91}Y în asociaţie cu radioterapia externă este studiată în prezent, în tratamentul unor tumori solide.

3. *Toxinele himerice*

Ingineria genetică a făcut posibilă obţinerea de gene „de fuziune" ce asociază porţiunea citotoxică a genelor bacteriene (ex. toxina difterică sau exotoxina speciilor de Pseudomonas) şi liganzi-ţintă (ex. citokine: IL-2, TGF-α). Aceste gene pot fi utilizate pentru a produce proteine himerice care se localizează specific la nivelul celulelor care exprimă receptori de înaltă afinitate.

De exemplu, proteina de fuziune „IL-2/toxină difterică" s-a dovedit foarte activă în neoplaziile ale căror celule exprimă receptorul IL-2, în special *mycosis fungoides*.

4. *Chimio-imunoterapia*

Această strategie terapeutică potenţială a fost sugerată de progresele tehnologiilor de conjugare şi ca urmare a dezvoltării agenţilor citostatici specifici. Au fost elaboraţi anticorpi conjugaţi cu Doxorubicina, care au fost studiaţi în tratamentul tumorilor solide; rezultatele nu au fost satisfăcătoare. Posibilitatea de administrare a Doxorubicinei inclusă în lipozomi a înlocuit această tehnologie. Alte asociaţii anticorp-citostatic sunt în curs de studiu.

Scanned with OKEN Scanner

Agenţii antiangiogenetici

Au fost studiate şi substanţe cu capacitatea de a afecta neovascularizaţia tumorală. Unele substanţe interferă producţia sau blochează acţiunea factorilor angiogenetici precum: *factorul de creştere fibroblastic (FGF)* sau *factorul de creştere derivat din endoteliu (VEGF)*, două peptide importante cu rol angiogenetic.

Numeroşi factori ce au demonstrat o activitate anti-angiogenetică, precum: IFN-α, analogii antibioticului fumagillina (ex. TNP-1470), thalidomida, tamoxifen, angiostatin, endostatin precum şi mai multe molecule cu greutate mică, cu rol inhibitor al receptorilor de VEGF (receptori tirozin kinazici) sunt în curs de investigare clinică.

Vaccinurile tumorale

Iniţial, vaccinurile tumorale au utilizat extracte tumorale mixate cu un agent adjuvant, în speranţa că unele antigene asociate tumorii vor determina un răspuns imun eficace.

Pentru acele cancere care sunt iniţiate sau promovate de virusuri, este posibil ca un vaccin derivat din virusurile inactivate sau preparat din antigene să prevină debutul bolii maligne. Astfel, virusul hepatitei B (HVB), implicat în etiologia hepatocarcinomului şi virusul HTLV-1, asociat leucemiei cu celule T a adultului ar putea fi ţinta unor vaccinări. Printre primele vaccinurile testate au fost şi cele anti-virus Epstein Barr (EBV).

O altă opţiune este stimularea expresiei antigenului ţintă, în asociere cu antigenele de tip MHC, de către celula tumorală, pe baza transfecţiei de material genetic utilizând virusuri recombinate.

Ţinta pentru vaccin	Tumora
I. Proteine normale	
MAGE-1,3	melanom, cancere bronho-pulmonare non-small, small- cell, cancer mamar, cancere ORL
BAGE	melanom, vezică urinară
gp100	melanom
PSA	prostată
CEA	colon, tract gastro-intestinal, sân
HER-2/neu	sân, ovar, altele
II. Proteine mutate	
ras	numeroase tumori: sân, pulmon, colon
p53	numeroase tumori
III. Proteine de fusiune	
bcr-abl	leucemia mieloidă cronică
pax 3- fkhr	rabdomiosarcom alveolar
ews-fli-1	sarcom Ewing
IV. Idiotipi	limfoame, mielomul multiplu
V. Proteine virale	
HPV 16 E6/E7	col uterin
VI. Mucină anormal glicozilată	
Muc-1	sân, pancreas

Tabel 19.1. *Antigene asociate tumorilor ca „ţinte" pentru vaccinurile anti-neoplazice*

Strategiile actuale de studiu clinic cuprind:

- stimularea antigenică a gazdei cu antigenele gangliozidice GM2, GD2, GD3, modificate în diferitele tipuri de celule tumorale, inclusiv în cele de melanom malign:

Scanned with OKEN Scanner

- stimularea răspunsului imun la antigenul ACE, din tumori infectate în prealabil cu virus de vaccin (atenuat), ce exprimă ACE:
- fuziunea unui antigen tumoral GM-CSF cu o citokină pentru a stimula producţia de macrofage;
- fuziunea celulelor canceroase cu limfocite T activate pentru a creşte recunoaşterea celulelor maligne de către limfocitele T citotoxice;
- identificarea unor antigene tumorale noi; a deschis posibilitatea fabricării unor vaccinuri antitumorale, în curs de testare în melanomul malign metastatic şi în cancerul renal metastatic.

Modificarea celulelor dendritice (celule Langerhans) determină efecte care par să dezvolte imunitatea celulară T-dependentă împotriva celulelor tumorale. Vaccinurile bazate pe modificarea celulelor tumorale şi injectarea ulterioară a celulelor tumorale modificate la pacienţi constituie obiectul de cercetare al mai multor centre din lume.

În concluzie, strategiile actuale pentru elaborarea vaccinurilor includ:

- vaccinuri din polipeptide HLA-specifice;
- vaccinuri virale recombinate încorporând antigenele tumorale;
- vaccinuri de polinucleotide, în care secvenţele antigenice tumorale sunt inserate într-o tumoră sau celulă imunizată;
- tumori modificate prin inserţia de citokine şi/sau cu gene „helper" sau co-stimulatori;
- vaccinuri de celule dendritice din dermul bazal (celule Langerhans).

Terapia biologică, numită şi terapia cu „modificatori biologici ai răspunsului imun", este foarte promiţătoare şi în ultimul timp câştigă teren, în tratamentul mai multor localizări canceroase. Deşi ratele de răspuns ale tumorilor umane nu sunt înalte, acestea sunt încurajatoare şi numeroase alte aplicaţii sunt în curs de cercetare, pe măsură ce înţelegerea proceselor biologice tumorale deschide perspectiva unor tratamente şi mai sofisticate. Următoarea generaţie de terapii biologice va consta din tratamente multimodale ţintind atât imunitatea umorală cât şi pe cea celulară direcţionate împotriva unor multiple antigene tumorale.

Bibliografie selectivă:

1. Skeel R.T.- Handbook of chemotherapy, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999.
2. Fischer D.S., Knobf M.T., Durivage H.J.- The cancer chemotherapy handbook, 5th edition, Mosby, St. Louis, 1998.
3. MacDonald J.S., Haller D.G. Mayer R.J.- Manual of oncologic therapeutics, 3th edition, Lippincott Company, Philadelphia, 1995.
4. Perry M.C.- The chemotherapy source book, 2nd edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.
5. Rosenberg S.A.- Principles of cancer management: biologc therapy. În: De Vita Jr. Hellman S., Rosenberg S.A. (editori)- J.B. Lippincott Raven, 5th edition, Philadelphia 1997, 349-568.
6. Chabner B.A., Longo D.L.- Cancer chemotherapy and biotherapy: Principles and practice, 2nd edition, Lippincott- Raven, Philadelphia, 1996.
7. Citovic E., Droz J.P., Armand S., Khoury S.- Handbook of chemotherapy în Clinical oncology, 2nd edition, Scientific Comunication International Ltd.,1993.
8. Peoples G.E., Miller A.R., Eberlein T.J.- Tumor immunology - în Pollock RE (ed) - UICC- Manual of clinical oncology, Willey-Liss Inc. New York, 1999, 99-130.

Scanned with OKEN Scanner